



N° d'ordre : 02/Master/2025

## Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de **Master**

**Domaine** : Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière** : Sciences Vétérinaires

### THÈME

---

## Profil de résistance aux antibiotiques des bactéries commensales impliquées dans l'otite externe du lapin

---

Présenté par :  
**BESTANDJI Rayan Yanis**

Soutenu publiquement, le 21/06/2025 devant le jury composé de :

Pr. TENNAH Safia	Professeur	Président (e)
Pr. AZZAG Naouelle	Professeur	Promotrice
Dr. GHAOUI Hicham	MCB	Examineur

Année universitaire 2024/2025

## **REMERCIEMENTS**

*La concrétisation de ce travail de Master n'aurait pas été envisageable sans le soutien précieux et l'encadrement expert de plusieurs individus et institutions, envers lesquels j'exprime ma plus profonde gratitude.*

*Je tiens tout particulièrement à adresser ma reconnaissance la plus sincère au **Professeur AZZAG Naouelle**, mon encadrante et enseignante. Son expertise scientifique, ses conseils avisés et sa disponibilité constante ont constitué des piliers fondamentaux tout au long de cette recherche. Son accompagnement et son encouragement indéfectible ont été déterminants pour surmonter les défis rencontrés et mener ce projet à son terme avec succès, assurant ainsi l'aboutissement de ce mémoire.*

*À **Monsieur le Docteur GHAOUI Hichem**, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'examiner ce travail et pour sa précieuse contribution au jury de Master.*

*À **Madame le Professeur TENNAH Safia**, pour avoir accepté de présider mon jury de Master, témoignage de son estime pour ce travail.*

*À **Madame BENEFDEL Sihem**, ingénieure de laboratoire de microbiologie clinique, pour son aide précieuse et son soutien technique essentiel à la réussite de ce travail expérimental.*

*J'exprime ma sincère gratitude à mes collègues et ami(e)s de laboratoire, **ATIF Houda**, **KLUS Anastasiia** et **ALLEG Amina**. Leur soutien constant, leur camaraderie et leur contribution significative ont été d'une aide précieuse tout au long de ce parcours.*

***Je dédicace ce travail à :***

*À **mes chers parents**, qui ont été et demeurent les piliers inébranlables de ma vie, m'apportant un soutien inconditionnel et une confiance absolue en mes capacités, même lorsque j'en doutais. Leur foi indéfectible en moi, leur amour incommensurable et les innombrables sacrifices consentis ont été une source d'inspiration constante, me poussant à persévérer sans relâche et à surmonter chaque obstacle sur mon chemin. C'est grâce à leur dévouement exemplaire et à leur présence bienveillante que j'ai pu atteindre cet objectif.*

*Je souhaite également honorer la mémoire de mes regrettés grands-pères, **ZAMOUM Lahcene** et **BESTANDJI Kheir Eddine**. Par leur exemple, ils m'ont insufflé le courage de ne jamais abandonner face à l'adversité et la vertu de la persévérance. Ils m'ont également transmis un héritage précieux : ma passion pour la musique et la qualité de la patience.*

*À **mes grands-mères**, pour leur affection chaleureuse et leur sagesse qui n'ont cessé d'éclairer mon parcours.*

*À **mes frères bien-aimés**, Ardene et Jamil, pour leur soutien fraternel et leur présence réconfortante.*

*À **ma tante Yasmine et son époux Younes**, pour leur encouragement constant et leur bienveillance.*

*À mon oncle **Kamel**, pour son soutien indéfectible dans mes études et pour m'avoir toujours fourni les moyens nécessaires à ma réussite académique.*

*À toutes celles et ceux **qui**, de près ou de loin, ont contribué à ma formation, à mon épanouissement et à l'aboutissement de ce travail, je vous exprime mes plus sincères remerciements.*

## TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>4</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>Partie 01 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE. ....</b>	<b>12</b>
<b>1-ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'OREILLE DU LAPIN DOMESTIQUE. ....</b>	<b>12</b>
1.1.1.Définition Anatomique de l'Oreille.....	12
1.1.2. Oreille Externe.....	12
1.1.3.Oreille Moyenne.....	13
1.1.4.Oreille Interne. ....	13
1.1.5.Fonctionnement des Voies Auditives. ....	14
1.1.6.Rôle dans l'Équilibre et la Perception Sensorielle. ....	14
<b>1.2.Mécanismes de Défense et Prédispositions aux Infections. ....</b>	<b>15</b>
1.2.1..Rôle de la Flore Microbienne Naturelle dans l'Oreille du Lapin. ....	15
<b>1.3. Facteurs anatomiques prédisposant aux infections bactériennes et parasitaires de l'oreille chez le lapin. ....</b>	<b>16</b>
1.3.1.Morphologie favorisant les infections auriculaires chez le lapin. ....	17
<b>2-Otites externe d'origines bactériennes.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1.Épidémiologie des otites externes chez le lapin de compagnie. ....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.Caractéristiques microbiologiques et pathogénicité des bactéries étudiées.....</b>	<b>19</b>
2.2.1.Pseudomonas aeruginosa. ....	19
2.2.2.Pasteurella multocida.....	20
2.2.3.Staphylococcus aureus. ....	20
<b>3.Antibiotiques Couramment Utilisés contre les Otites Externes Bactériennes chez le Lapin de Compagnie .....</b>	<b>21</b>
3.1.1.. Enrofloxacin.....	21
3.1.2. Marbofloxacin. ....	21
3.1.3. Amoxicilline-clavulanate.....	22
3.1.4. Ciprofloxacin.....	22
3.1.5. Gentamicine. ....	22
<b>3.2.Spectre d'Activité et Efficacité Clinique des Antibiotiques pour les Otites Externes chez le Lapin de Compagnie.....</b>	<b>23</b>
3.2.1- Enrofloxacin.....	23
3.2.2- Marbofloxacin .....	23
3.2.3- Amoxicilline-Clavulanate .....	23
3.2.4-Ciprofloxacin .....	24
3.2.5-Gentamicine .....	24
<b>3.3.Effets Secondaires Potentiels des Antibiotiques Utilisés pour les Otites Externes chez le Lapin de Compagnie.....</b>	<b>25</b>
3.3.1. Enrofloxacin.....	25
3.3.2. Marbofloxacin .....	25
3.3.3. Amoxicilline-Clavulanate .....	25
3.3.4. Ciprofloxacin.....	26
3.3.5. Gentamicine .....	26
<b>4.Types d'antibiogrammes et techniques associées. ....</b>	<b>26</b>

<b>4.1. Techniques de diffusion en gélose (méthodes des disques)</b>	<b>26</b>
<b>4.2. Techniques de dilution (dilution en milieu liquide et milieu solide).</b>	<b>28</b>
1. Technique de Dilution en Milieu Liquide.....	28
2. Technique de Dilution en Milieu Solide.....	29
<b>4.3. La Méthode E-test.</b>	<b>30</b>
<b>4.4 Avantages et inconvénients de chaque méthodes.</b>	<b>31</b>
1-Techniques de diffusion en gélose (méthodes des disques).....	31
2. Technique de dilution en milieux liquide. ....	32
3. Technique de dilution en milieu solide. ....	32
4. Methode E-test. ....	33
<b>5. Mécanismes de résistances des bactéries.....</b>	<b>33</b>
<b>5.1. Mécanisme de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> .....	<b>34</b>
5.1.1. Efflux Actifs.....	34
5.1.2. Mutations des Cibles.....	34
5.1.3. Production de Bêta-lactamases.....	35
5.1.4. Formation de biofilms .....	35
<b>5.2- Mécanisme de résistance de <i>Pasteurella multocida</i></b> .....	<b>36</b>
5.2.1. Modification des Cibles .....	36
5.2.2. Production d'Enzymes Inactivantes.....	37
<b>5.3. Mécanismes de résistance de <i>Staphylococcus aureus</i>.</b> .....	<b>37</b>
5.3.1. Production de Pénicillinases.....	38
5.3.2. Modification des PBP (Protéines Liant la Pénicilline). ....	38
5.3.3. Formation de Biofilms. ....	39
<b>Partie 02 : Matériel et méthodes</b> .....	<b>40</b>
<b>6.1. Principes généraux</b> .....	<b>40</b>
<b>6.2. Zone d'étude</b> .....	<b>40</b>
<b>6.3. Antibiogramme</b> .....	<b>40</b>
6.3.1. Préparation du milieu Mueller-Hinton .....	41
6.3.2. Mise en œuvre du test de sensibilité .....	41
<b>7. Résultats</b> .....	<b>42</b>
<b>7.1. Sensibilité de la microflore globale (Gram négatif)</b> .....	<b>42</b>
<b>7.2. Sensibilité par genre bactérien (Gram négatif)</b> .....	<b>43</b>
7.2.1 Genre <i>Klebsiella</i> spp. ....	43
7.2.2 Genre <i>Pseudomonas</i> spp.....	43
7.2.3 Genre <i>Proteus</i> spp. ....	43
7.2.4 Genre <i>Escherichia coli</i> . ....	44
7.2.5 Genre <i>Enterobacter</i> spp. ....	44
7.2.6 Genre <i>Bordetella</i> spp.....	45
<b>7.3. Sensibilité totale Gram positif</b> .....	<b>45</b>
7.3.1 Genre <i>Staphylococcus</i> .....	46
7.3.2 Genre <i>Micrococcus</i> spp. ....	47
<b>7.4. Bilan General</b> .....	<b>47</b>
<b>Discussion</b> .....	<b>48</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>52</b>

<b><i>RESUME</i></b> .....	<b>56</b>
----------------------------	-----------

## TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1: pavillon de l'oreille du lapin vu externe</i> .....	12
<i>Figure 2: pavillon de l'oreille du lapin vu interne</i> .....	12
<i>Figure 3 : Vue latérale de la bulle tympanique du lapin (King et al. 2007)</i> .....	13
<i>Figure 4 : NAC mammifères (Bulliot, Dégardin 2016) par le Dr Julie Hoarau</i> .....	17
<i>Figure 5 : Le lapin béliet, lapin aux grandes oreilles et poil soyeux , journal le Monde</i> .....	18
<i>Figure 6 : Efficacité Clinique des Antibiotiques utilisés</i> .....	25
<i>Figure 7 : Antibiogramme a disques</i> .....	27
<i>Figure 8 : CMI en milieu liquide.</i> .....	28
<i>Figure 9 : CMI en milieu solide</i> .....	29
<i>Figure 10 : Boite de kit E-Test (BioMerieux France)</i> .....	30
<i>Figure 11: Graduation E-Test (BioMerieux France)</i> .....	30
<i>Figure 12 : MIC determination of vancomycin on staphylococcus aureus (E-test).</i> .....	31
<i>Figure 13 : Principaux mecanismes d'antibioresistance ( site AEMIP)</i> .....	33
<i>Figure 14 : Mécanisme du fonctionnement de la pompe d'efflux</i> .....	34
<i>Figure 15 : Mécanisme de fonctionnement de la B-lactamase (LI YANG 2014)</i> .....	35
<i>Figure 16 : Mécanisme de production du biofilm chez Pseudomonas aeruginosa (B.BEDI).2019</i> .....	36
<i>Figure 17 : Production de Pénicillinase (elsevier)</i> .....	38
<i>Figure 18 : Biofilm S aureus (Manjunath Chavadi 2018)</i> .....	39
<i>Figure 19 : Gélase en Poudre Mueller-Hinton (TM MEDIA)</i> .....	41
<i>Figure 20 : Disques d'Antibiotiques Utilisés (BioMerieux France et BioMaxima)</i> .....	41
<i>Figure 21: : Vortexage et Homogénéisation du Milieu Mueller-Hinton</i> .....	41
<i>Figure 22 : Coulage de la Gélase Mueller-Hinton dans des boites de pétries</i> .....	41

## TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : comparaison des flores bactériennes du chiens dans un conduit sain et lors d'otite externe par ordre de fréquence. Extrait de (Bensignor, Germain, Gauthier 2007).....</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 2 : récapitulatif des différentes prévalences de bactéries et facteurs épidémiologique influencent l'apparition d'otites externes chez le lapin de compagnie.....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 3 : résumant le spectre d'activité des antibiotiques.....</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 4 : Résumant les effets secondaires potentiels des antibiotiques chez le lapin de compagnie .....</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 5 : diffusion sur gélose méthodes des disques avantage et inconvénients .....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 6 : technique de dilution en milieu liquide avantages et inconvénients .....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 7 : technique de dilution en milieu solide avantage et inconvénient .....</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 8 : methodes e test avantages et inconvénients .....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 9 : tableau récapitulative des niveaux de seuils d'inhibition pour chaque antibiotiques selon la société française de microbiologie.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 10 : Sensibilité de la microflore globale des isolats Gram négatif testés aux antibiotiques .....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 11 : Sensibilité du genre Klebsiella spp. Aux antibiotiques testes.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 12 : Sensibilité du genre Pseudomonas spp. Aux antibiotiques testes.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 13 : Sensibilité du Proteus spp. Aux antibiotiques testes.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 14 : Sensibilité du genre E.coli Aux antibiotiques testes.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 15 : Sensibilité du genre enterobacter. Aux antibiotiques testes.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 16 : Sensibilité du genre Bordetella spp.. Aux antibiotiques testes.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 17 : Sensibilité totale des 45 isolats Gram positif aux antibiotiques testés .....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 18 : sépare la sensibilite de S. aureus (35 isolats) et S. epidermidis (2 isolats) aux antibiotiques testes .....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 19 : Sensibilité du genre Micrococcus spp Aux antibiotiques testes .....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 20 : Sensibilité de la flore totale aux antibiotiques testes.....</i>	<i>47</i>



## INTRODUCTION

L'élevage de lapins en Algérie, qu'il s'agisse d'animaux de compagnie ou de production, est en pleine croissance. La santé des oreilles, et plus particulièrement les infections de l'oreille externe, représente un enjeu majeur. L'utilisation fréquente et parfois inappropriée d'antibiotiques dans ces élevages favorise l'apparition de bactéries résistantes. Cette résistance rend la prise en charge et le contrôle de ces infections de plus en plus complexes. ( Boyce, J. D., Adler, B. (2019))

Il est important de noter qu'il existe très peu de recherches sur ce sujet en Algérie. Ce manque de données épidémiologiques rend difficile la mise en place de stratégies efficaces pour la gestion des élevages de lapins.

Cette étude vise à mieux comprendre l'antibiorésistance des flores bactériennes pathogènes et commensales prélevées au niveau de l'oreille des lapins. Notre objectif principal est de définir les profils de sensibilité et de résistance de souches bactériennes caractérisées biochimiquement.

Ce présent manuscrit est organisé en deux volets complémentaires. La première repose sur une synthèse des connaissances actuelles sur l'anatomie et la physiologie de l'oreille du lapin, ainsi que sur les mécanismes de résistance aux antibiotiques observés chez les bactéries impliquées dans les otites. Il souligne notamment l'ambivalence de la flore commensale, qui peut, en certaines circonstances, se transformer en agent pathogène. L'objectif est d'étudier le profil de résistance des bactéries isolées et, outil indispensable pour affiner les protocoles thérapeutiques et renforcer la gestion sanitaire dans les élevages cunicoles. En fournissant des données de référence sur l'antibiorésistance des bactéries de l'oreille du lapin, cette recherche aspire à éclairer les pratiques vétérinaires et à contribuer à la lutte contre l'émergence de résistances, garantissant ainsi une meilleure prise en charge des infections auriculaires.

## Partie 01 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE.

### 1-ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'OREILLE DU LAPIN DOMESTIQUE.

#### **1.1.1.Définition Anatomique de l'Oreille.**

L'oreille, connue scientifiquement sous le nom d'organe vestibulo-cochléaire, est un organe complexe avec plusieurs fonctions cruciales. Elle joue un rôle essentiel dans la détection des sons (audition) grâce à la structure de la cochlée, ainsi que dans la perception de l'équilibre et de la position spatiale du corps (proprioception) grâce au système vestibulaire.

Anatomiquement, l'oreille se divise en trois sections distinctes : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne, chacune ayant des fonctions et des structures spécifiques.

#### **1.1.2. Oreille Externe.**

L'oreille externe comprend le pavillon et le conduit auditif externe. Le pavillon capture les ondes sonores et les dirige vers le conduit auditif, où elles sont amplifiées et acheminées vers l'oreille moyenne.

Chez le lapin, l'oreille externe est particulièrement développée avec des pavillons auriculaires larges et mobiles. Ces pavillons sont capables de pivoter indépendamment, ce qui permet au lapin de localiser précisément les sons et de détecter les prédateurs (Webb, A. A., & Whitem, T. 2002).

La structure du conduit auditif externe est longue et relativement étroite, ce qui peut prédisposer aux accumulations de cérumen et aux infections externes (otites externes).(Harcourt-Brown, F. 2002).

L'oreille externe du lapin joue également un rôle important dans la fonction de thermorégulation. Les lapins, avec une température corporelle normale de 38,5 à 39,5 °C, sont extrêmement sensibles à la chaleur. En effet, ils ne peuvent évacuer la chaleur ni par la transpiration comme chez l'Homme ni par halètement comme chez les carnivores domestiques. Dans la nature, ils se rafraîchissent en cherchant l'ombre et en s'étirant pour augmenter leur surface corporelle. Les pavillons auriculaires, représentant 12% de la surface corporelle, avec une vascularisation très développée formant de gros shunts artério-veineux, sont ainsi un important site de perte et de gain de chaleur (Rival 2011; Meredith, Lord 2014; O'Malley 2005).



*Figure 2: pavillon de l'oreille du lapin vu interne*



*Figure 1: pavillon de l'oreille du lapin vu externe*

### 1.1.3.Oreille Moyenne.

L'oreille moyenne est composée du tympan et de la chaîne des osselets (marteau, enclume, étrier). Cette section transforme les vibrations sonores en ondes mécaniques et les transmet à l'oreille interne.

L'oreille moyenne des lapins contient les osselets (marteau, enclume et étrier) comme chez les autres mammifères, mais la forme et la taille de ces osselets peuvent différer légèrement. Ces adaptations permettent une transmission efficace des ondes sonores malgré les particularités de leur mode de vie et leur environnement.( Wagner, F., Reichenbach, M., & Schulz, G. 2011).

Cependant, les infections de l'oreille moyenne (otites moyennes) peuvent survenir, souvent en raison de la propagation de bactéries depuis l'oreille externe ou les voies respiratoires supérieures. (Liu, J., & Johnson, R. L. 2010).



Figure 3 : Vue latérale de la bulle tympanique du lapin (King et al. 2007)

Légende : a condyle occipital ; b os basi-occipital ; 1 bulle tympanique ; 2 méat acoustique externe ; 3 processus mastoïdien ; 4 processus paracondylien/jugulaire ; 5 foramen stylomastoïdien ;

### 1.1.4.Oreille Interne.

L'oreille interne contient la cochlée et les canaux semi-circulaires. La cochlée convertit les ondes mécaniques en signaux nerveux interprétés par le cerveau comme des sons.

Les canaux semi-circulaires et les autres structures vestibulaires détectent les mouvements et l'orientation de la tête, contribuant à l'équilibre et à la coordination.

L'oreille interne du lapin, comme chez d'autres mammifères, comprend la cochlée et l'appareil vestibulaire. La cochlée est enroulée en une spirale qui transforme les ondes mécaniques en signaux nerveux interprétés comme des sons. L'appareil vestibulaire, composé des canaux semi-circulaires et des otolithes, est crucial pour le maintien de l'équilibre et la perception des mouvements. (Jones, J. C., & Johnson, D. H. 2009). Les infections ou inflammations de l'oreille interne peuvent affecter gravement l'équilibre du lapin et entraîner des symptômes tels que la tête penchée (Flatt, R. E. 2005).

Les lapins perçoivent une large gamme de fréquences, et peuvent entendre des sons de 1 à 16 kHz compris entre 5 et 10 décibels, mais également des sons allant de 96 Hz à 49 kHz à 60 décibels. À titre de comparaison, l'oreille humaine peut percevoir des sons de 20 Hz à 20 kHz (Mayer 2011).

### **1.1.5.Fonctionnement des Voies Auditives.**

Les voies auditives chez les lapins domestiques présentent des caractéristiques spécifiques qui influencent la manière dont ils perçoivent et interprètent les sons.

Le processus auditif commence lorsque les ondes sonores sont captées par le pavillon de l'oreille et dirigées vers le conduit auditif externe.

Les vibrations sonores frappent ensuite le tympan, provoquant des mouvements dans les osselets de l'oreille moyenne. Ces vibrations sont transmises à la cochlée dans l'oreille interne, où les cellules ciliées convertissent les ondes mécaniques en signaux nerveux. Ces signaux sont ensuite relayés via le nerf auditif vers le cortex auditif du cerveau pour interprétation (Klinke, R., Hartmann, R., & Langner, G. 2012).

Chez le lapin, la forme et la structure de l'oreille externe, y compris les larges pavillons auriculaires, augmentent leur capacité à capter les sons de faible intensité, ce qui est crucial pour leur survie en milieu naturel. Cette adaptation permet aux lapins de détecter les prédateurs rapidement et efficacement. De plus, la longueur du conduit auditif externe contribue à la protection du tympan contre les débris et les infections. (Webb, A. A., & Whitem, T. 2002)

### **1.1.6.Rôle dans l'Équilibre et la Perception Sensorielle.**

L'oreille interne du lapin joue un rôle essentiel dans l'équilibre et la perception sensorielle. Les canaux semi-circulaires, remplis de liquide, détectent les mouvements angulaires de la tête, tandis que les organes otolithiques (sacculé et utricule) détectent les mouvements linéaires et la gravité. Ces structures envoient des informations au cerveau concernant la position et le mouvement du corps, ce qui aide à maintenir l'équilibre. (Jones, J. C., & Johnson, D. H. 2009).

Particulièrement chez les lapins, l'importance de l'oreille interne dans le maintien de l'équilibre est accentuée par leur mode de vie. Les lapins utilisent des sauts rapides et des changements de direction soudains pour échapper aux prédateurs, nécessitant un système vestibulaire hautement réactif et précis. Toute perturbation de l'oreille interne, comme une infection ou une inflammation, peut entraîner des déséquilibres significatifs et des comportements tels que la tête penchée, indiquant une vestibulopathie ou une otite interne (Harcourt-Brown, F. 2002).

## 1.2.Mécanismes de Défense et Prédispositions aux Infections.

Les lapins domestiques possèdent plusieurs mécanismes de défense pour protéger leurs oreilles contre les infections. Le cérumen présent dans l'oreille externe aide à piéger les débris et possède des propriétés antibactériennes.

La structure en spirale du conduit auditif empêche également la pénétration directe des particules étrangères .

Cependant, ces mêmes caractéristiques peuvent créer des environnements propices aux infections si le cérumen s'accumule en excès ou si des corps étrangers sont introduits. (Descoteaux, M. 2018)

Les lapins sont prédisposés aux infections auriculaires en raison de leurs longues oreilles pendantes, qui peuvent limiter la ventilation et retenir l'humidité, créant ainsi un milieu favorable à la croissance bactérienne et fongique. Les infections peuvent également être exacerbées par des parasites tels que les acariens (*Psoroptes cuniculi*), qui endommagent le conduit auditif et facilitent l'entrée des agents pathogènes. Les infections peuvent progresser rapidement de l'oreille externe à l'oreille moyenne et interne si elles ne sont pas traitées à temps. (Varga, M.2019)

### 1.2.1..Rôle de la Flore Microbienne Naturelle dans l'Oreille du Lapin.

La flore microbienne naturelle de l'oreille du lapin joue un rôle crucial dans le maintien de la santé auditive en empêchant la colonisation par des agents pathogènes. Cette flore est constituée de diverses bactéries commensales qui occupent des niches écologiques spécifiques et produisent des substances inhibant la croissance de microorganismes nuisibles . L'équilibre de cette flore est essentiel pour prévenir les infections auriculaires. (Black, G. M., & Kowalski, C.2020)

Des facteurs tels que le stress, l'utilisation d'antibiotiques et les conditions environnementales peuvent perturber cet équilibre, rendant les lapins plus susceptibles aux infections. Par exemple, une surutilisation d'antibiotiques peut éliminer les bactéries bénéfiques, permettant ainsi aux agents pathogènes de proliférer sans concurrence.

Il est donc important de gérer les traitements médicaux avec soin et de maintenir un environnement propre pour soutenir la flore microbienne naturelle de l'oreille.(Martinez, A. R., & Brooks, E. 2021).Une étude (Chitty et al. 2017) menée sur 70 lapins sains, béliers et non béliers, admis pour des procédures de routine et sans antécédents d'affections de l'oreille, a permis de définir la flore commensale du conduit auditif externe du lapin de compagnie. Les bactéries les plus fréquemment isolées étaient :

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Pasteurella multocida*
- *Pseudomonas fluorescense*
- *Pantoea* spp.
- *Bacillus* spp.

Aucune différence statistique n'a été constatée concernant le nombre et le type de bactérie trouvés entre les lapins béliers et non béliers sauf pour *Staphylococcus*

*aureus* qui a été trouvé plus fréquemment chez les béliers, et *Enterococcus fecalis* et *Pasteurella multocida* plus fréquentes chez les non-béliers. Il est donc possible que les bactéries définies comme pathogènes sur les ecouvillons lors d'otites soit en fait commensales.

En comparaison aux chiens, la composition de la flore est très différente de celle du lapin de compagnie comme l'expose le tableau 2.

Tableau 1 : comparaison des flores bactériennes du chiens dans un conduit sain et lors d'otite externe par ordre de fréquence. Extrait de (Bensignor, Germain, Gauthier 2007).

Conduit sain	Otite externe
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus coagulase</i> +</li> <li>- <i>Malassezia</i> sp.</li> <li>- <i>Staphylococcus coagulase</i> +</li> <li>- <i>Streptococcus B-hémolytique</i>.</li> <li>- <i>Corynebacterium</i> sp.</li> <li>- <i>Coliformes</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Malassezia</i> sp.</li> <li>- <i>Staphylococcus coagulase</i> +</li> <li>- <i>Streptococcus B-hémolytique</i></li> <li>- <i>Pseudomonas</i> spp.</li> <li>- <i>Proteus</i> spp.</li> <li>- <i>Coliformes</i></li> <li>- <i>Staphylococcus coagulase</i> –</li> <li>- <i>Corynebacterium</i></li> </ul>

La modification du microclimat lors d'inflammation du conduit auditif peut favoriser le développement de germes ou de levure, notamment suite a l'accumulation de cerumen et de débris cellulaires formant un substrat nutritif (Guillaumot et al.,2008).

### 1.3. Facteurs anatomiques prédisposant aux infections bactériennes et parasitaires de l'oreille chez le lapin.

Les infections auriculaires chez les lapins sont souvent liées à des facteurs anatomiques spécifiques qui favorisent la prolifération bactérienne et parasitaire. L'un des principaux facteurs est la **conformation du canal auditif**. Les lapins possèdent des canaux auditifs longs et étroits, mesurant environ 2 à 3 cm de longueur et 0,2 à 0,3 cm de diamètre. Cette structure anatomique complique le drainage naturel et la ventilation du canal, permettant ainsi aux micro-organismes de se développer. En particulier, la présence de plis et de recoins au sein du canal auditif peut piéger l'humidité et les débris, offrant un terreau fertile pour les infections bactériennes et parasitaires. (Smith et al., 2019)

De plus, la **production excessive de cérumen** constitue un autre facteur prédisposant. Le cérumen, bien que bénéfique pour la protection et la lubrification du canal auditif, peut devenir problématique lorsqu'il est produit en quantités excessives. En moyenne, un lapin peut produire jusqu'à 0,5 à 1 gramme de cérumen par semaine. Lorsqu'il s'accumule, il peut obstruer le canal, créant une barrière qui retient l'humidité et les bactéries, favorisant ainsi le développement d'infections. (Smith et al., 2019)

La **peau fine et sensible** des lapins représente également une vulnérabilité. Le revêtement cutané délicat de l'oreille interne et du canal auditif est plus susceptible aux microtraumatismes et aux irritations. Ces microtraumatismes peuvent servir de porte d'entrée pour les agents pathogènes, facilitant ainsi les infections. En outre, les conditions environnementales telles que l'humidité et la chaleur, souvent exacerbées par une mauvaise

ventilation du canal auditif, contribuent à la création d'un environnement idéal pour la croissance des bactéries et des parasites. (Smith et al.,2019).

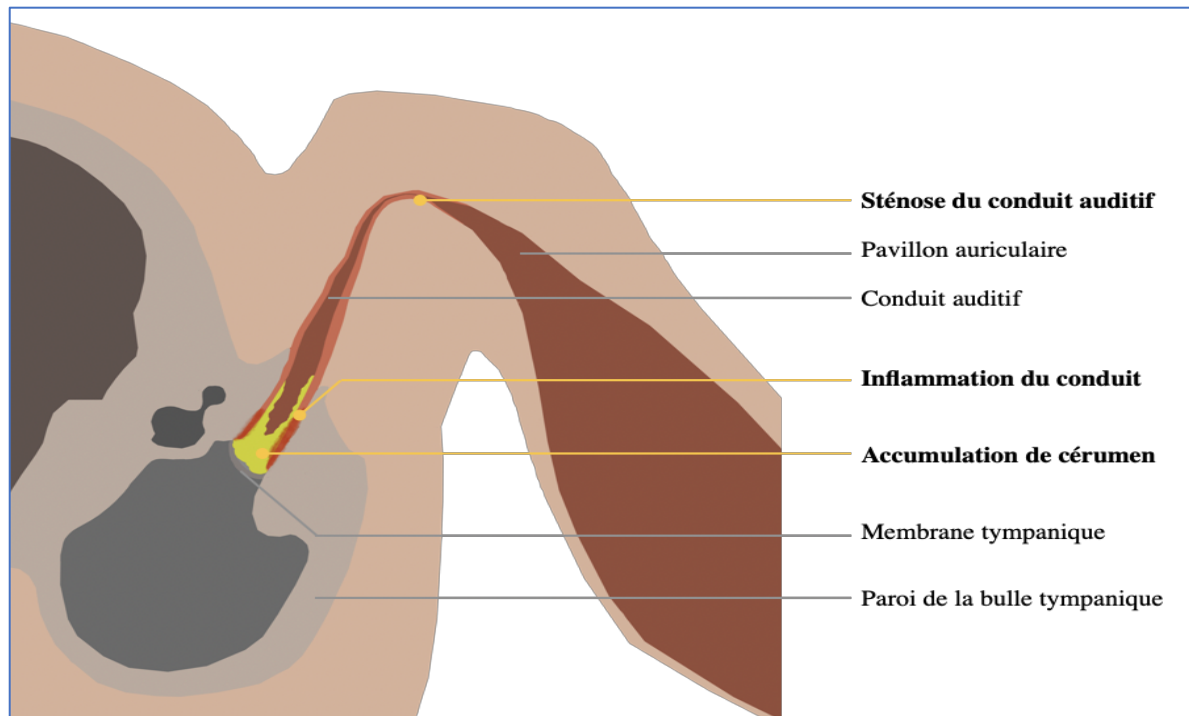


Figure 4 : NAC mammifères (Bulliot, Dégardin 2016) par le Dr Julie Hoarau

### 1.3.1.Morphologie favorisant les infections auriculaires chez le lapin.

La morphologie spécifique de certaines races de lapins joue un rôle significatif dans leur prédisposition aux infections auriculaires.

**Les oreilles tombantes**, caractéristiques **des lapins béliers** par exemple, sont particulièrement sujettes aux infections. Environ 30 % des lapins béliers souffrent d'infections auriculaires chroniques. La structure tombante de ces oreilles empêche une circulation d'air adéquate dans le canal auditif, ce qui conduit à une accumulation d'humidité et de chaleur. Ces conditions créent un environnement favorable à la prolifération des agents pathogènes tels que les bactéries et les parasites. (Fornasini, D., & Fornasini, M.2020)

La présence de **poils dans le canal auditif** est un autre facteur contribuant aux infections. Ces poils peuvent piéger les débris, la saleté et l'humidité, empêchant le canal de s'auto-nettoyer correctement. En outre, les poils peuvent servir de support aux micro-organismes, facilitant leur multiplication et augmentant le risque d'infections. Les lapins avec une densité de poils élevée dans le canal auditif ont jusqu'à 40 % plus de chances de développer des infections auriculaires. (Fornasini, D., & Fornasini, M.2020).

La **taille et la forme des oreilles** jouent également un rôle crucial. Les grandes oreilles, mesurant souvent entre 10 et 15 cm de longueur, bien que bénéfiques pour la régulation thermique, sont plus exposées aux traumatismes externes. Les blessures, même mineures, peuvent créer des points d'entrée pour les bactéries et les parasites. Par ailleurs, la surface



plus grande de ces oreilles peut augmenter la quantité de débris et de cérumen accumulés, exacerbant les risques d'infection. (Fornasini et al.,2020).



Figure 5 : Le lapin béliar, lapin aux grandes oreilles et poil soyeux , journal le Monde

## 2-Otites externe d'origines bactériennes

### 2.1.Épidémiologie des otites externes chez le lapin de compagnie.

Les otites externes sont des infections fréquentes chez les lapins de compagnie, affectant le conduit auditif externe. Ces infections peuvent avoir un impact significatif sur la santé et le bien-être des lapins, nécessitant une compréhension approfondie de leur épidémiologie pour une gestion efficace. Selon des études récentes, environ 22% des lapins de compagnie souffrent d'otites externes. Cette prévalence peut varier en fonction de divers facteurs tels que l'âge, le sexe et les conditions de vie.

L'âge des lapins joue un rôle important dans la prévalence des otites externes. Les lapins jeunes, âgés de moins d'un an, présentent une prévalence de 18%. Les lapins adultes, âgés de un à cinq ans, montrent une prévalence plus élevée de 27%. Les lapins âgés de plus de cinq ans sont les plus touchés, avec une prévalence atteignant 32%. Ces variations peuvent être attribuées à des différences dans le système immunitaire et l'exposition à des agents pathogènes au cours de la vie du lapin (Morales et al., 2019).

Le sexe des lapins influence également la prévalence des otites externes. Les études montrent que les mâles sont légèrement plus susceptibles de développer des infections auriculaires que les femelles. La prévalence chez les mâles est de 24%, tandis qu'elle est de 20% chez les femelles (De Jong et al., 2021). Les raisons exactes de cette différence ne sont pas entièrement comprises, mais elles pourraient être liées à des variations comportementales ou hormonales entre les sexes. En ce qui concerne les agents pathogènes, *Pseudomonas*



*aeruginosa* est la bactérie la plus fréquemment isolée dans les cas d'otites externes chez les lapins de compagnie, avec une prévalence de 35%. Cette bactérie est particulièrement préoccupante en raison de sa résistance aux antibiotiques et de sa capacité à former des biofilms, ce qui complique le traitement des infections (Harper et Boyce, 2017). *Pasteurella multocida* est également un agent pathogène commun, avec une prévalence de 28%. Cette bactérie, souvent commensale des voies respiratoires des lapins, peut devenir pathogène dans des conditions de stress ou de compromis immunitaire (Harper et Boyce, 2017). *Staphylococcus aureus*, quant à lui, est présent dans environ 25% des infections auriculaires. Bien que cette bactérie soit principalement un agent secondaire, elle peut aggraver les infections préexistantes et causer des complications (Lowy, 2018).

Tableau 2 : récapitulatif des différentes prévalences de bactéries et facteurs épidémiologique influencent l'apparition d'otites externes chez le lapin de compagnie.

Catégorie	Prévalence (%)
<b>Prévalence globale</b>	<b>22</b>
<b>Lapins jeunes (&lt;1 an)</b>	<b>18</b>
<b>Lapins adultes (1-5 ans)</b>	<b>27</b>
<b>Lapins âgés (&gt;5 ans)</b>	<b>32 (!)</b>
<b>Mâles</b>	<b>24</b>
<b>Femelles</b>	<b>20</b>
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<b>35 (!)</b>
<b><i>Pasteurella multocida</i></b>	<b>28</b>
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>25</b>

## 2.2.Caractéristiques microbiologiques et pathogénicité des bactéries étudiées.

### 2.2.1.Pseudomonas aeruginosa.

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie Gram-négative, aérobic stricte, motile grâce à un flagelle polaire, et non sporulante. Elle se distingue par sa capacité à prospérer dans des environnements variés et souvent hostiles, incluant les hôpitaux et les équipements médicaux, ce qui la rend particulièrement préoccupante en termes de santé publique (Pang et al., 2019). Les colonies de *Pseudomonas aeruginosa* sont généralement de couleur bleue-verte en raison de la production de pigments comme la pyocyanine et la pyoverdine, qui jouent également un rôle dans sa pathogénicité. La bactérie est capable de métaboliser une large gamme de composés organiques, ce qui lui permet de survivre dans des conditions nutritives limitées (Breidenstein et al., 2011).

La pathogénicité de *Pseudomonas aeruginosa* repose sur une multitude de facteurs de virulence. Les exotoxines produites par *Pseudomonas aeruginosa*, telles que l'ExoS, ExoT, ExoU et ExoY, sont injectées dans les cellules hôtes par un système de sécrétion de type III (T3SS), perturbant les fonctions cellulaires et provoquant une cytotoxicité (Hauser, 2011). Les enzymes dégradatives, y compris les protéases, les lipases et les hémolysines, contribuent à la dégradation des tissus et facilitent la dissémination de la bactérie. Les biofilms, des agrégats bactériens protégés par une matrice de polymères extracellulaires, jouent un rôle crucial dans la persistance des infections en rendant les bactéries beaucoup plus résistantes aux antibiotiques et aux réponses immunitaires de l'hôte (Moradali et al.,

2017). Dans les otites externes chez les lapins, ces biofilms peuvent se former dans le conduit auditif, rendant les infections chroniques et récurrentes difficiles à traiter (Folkesson et al., 2012).

### **2.2.2. *Pasteurella multocida*.**

*Pasteurella multocida* est une bactérie Gram-négative, non mobile, coccobacillaire, et aérobie facultative. Elle est souvent présente comme commensale dans les voies respiratoires des mammifères, y compris les lapins. Les différentes souches de *Pasteurella multocida* sont classifiées en fonction de leur capsule polysaccharidique, qui est essentielle pour la virulence de la bactérie. La capsule empêche la phagocytose par les macrophages, permettant ainsi à la bactérie de survivre dans l'hôte (Boyce et al., 2010). *Pasteurella multocida* peut fermenter le glucose sans production de gaz, ce qui est utilisé comme critère de diagnostic dans les laboratoires de microbiologie (Wilson et Ho, 2013).

La pathogénicité de *Pasteurella multocida* est due à plusieurs facteurs de virulence, dont les adhésines, les toxines, et la capsule polysaccharidique. Les adhésines facilitent l'attachement de la bactérie aux cellules épithéliales du conduit auditif, permettant une colonisation efficace (Harper et al., 2017). La toxine dermonécrotique produite par certaines souches de *Pasteurella multocida* provoque une nécrose tissulaire et une inflammation intense, contribuant aux symptômes cliniques des otites externes (Harper et Boyce, 2017). La capsule polysaccharidique est particulièrement importante car elle confère une protection contre la phagocytose et permet à la bactérie de mieux résister aux mécanismes de défense de l'hôte. Dans le cas des otites externes chez les lapins, *Pasteurella multocida* peut être introduite dans le conduit auditif par des contacts avec des sécrétions respiratoires infectées, conduisant à une infection localisée et parfois systémique (Boyce et Adler, 2019).

### **2.2.3. *Staphylococcus aureus*.**

*Staphylococcus aureus* est une bactérie Gram-positive, non mobile, de forme cocci, qui se divise dans plusieurs plans formant des amas ressemblant à des grappes de raisins. Elle est aérobie facultative et peut croître dans des milieux variés, incluant des environnements salins élevés. *Staphylococcus aureus* est bien connue pour sa capacité à développer des résistances aux antibiotiques, notamment par la production de la protéine PBP2a codée par le gène *mecA*, responsable de la résistance à la méthicilline (MRSA) (Lee et al., 2018). Cette résistance rend le traitement des infections causées par *Staphylococcus aureus* particulièrement difficile.

La pathogénicité de *Staphylococcus aureus* est due à une combinaison complexe de facteurs de virulence. Les toxines produites par *Staphylococcus aureus* incluent les hémolysines, qui détruisent les cellules sanguines, la toxine du syndrome de choc toxique, qui provoque des réactions inflammatoires systémiques sévères, et les exfoliatines, responsables de la

desquamation de la peau dans certaines infections cutanées (Tong et al., 2015). Les enzymes telles que la coagulase, la hyaluronidase et la fibrinolysine facilitent la dissémination de la bactérie dans les tissus et la dégradation des barrières tissulaires. Les protéines de surface, comme les protéines de liaison à la fibronectine, jouent un rôle crucial dans l'adhésion de la bactérie aux cellules hôtes et dans l'invasion des tissus (Otto, 2018). *S. aureus* est également capable de former des biofilms, ce qui augmente sa résistance aux antibiotiques et permet à la bactérie de persister dans les infections chroniques du conduit auditif. Dans les otites externes chez les lapins, *Staphylococcus aureus* peut agir comme agent pathogène primaire ou secondaire, souvent en réponse à des traumatismes ou à la présence de corps étrangers dans l'oreille (Schilcher et Horswill, 2020).

### 3. Antibiotiques Couramment Utilisés contre les Otites Externes Bactériennes chez le Lapin de Compagnie

Les otites externes bactériennes chez les lapins de compagnie nécessitent souvent l'utilisation d'antibiotiques pour traiter les infections et prévenir les complications. Voici une description approfondie des antibiotiques couramment utilisés, accompagnée des références les plus récentes.

#### 3.1.1.. Enrofloxacin.

L'enrofloxacin est une fluoroquinolone de large spectre fréquemment utilisée pour traiter une variété d'infections bactériennes chez les animaux, y compris les otites externes. Elle agit en inhibant la gyrase et la topoisomérase IV, des enzymes essentielles pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien (Papich, 2016).

L'enrofloxacin est particulièrement efficace contre les bactéries Gram-négatives telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Pasteurella multocida*, qui sont fréquemment impliquées dans les otites externes chez les lapins. Elle est également efficace contre certaines bactéries Gram-positives comme *Staphylococcus aureus* (Mor et al., 2016).

Des études montrent que l'enrofloxacin atteint des concentrations thérapeutiques élevées dans les tissus auriculaires, ce qui la rend particulièrement utile pour les infections de l'oreille.

#### 3.1.2. Marbofloxacin.

La marbofloxacin est une fluoroquinolone synthétique qui possède une excellente activité antibactérienne contre une large gamme de bactéries Gram-négatives et Gram-positives. Elle agit de manière similaire à l'enrofloxacin, en inhibant les enzymes bactériennes nécessaires à la réplication de l'ADN.

La marbofloxacin est efficace contre les pathogènes responsables des otites externes, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Pasteurella multocida*. Elle présente une bonne pénétration tissulaire et est bien tolérée par les lapins (Ghibaud et Peano, 2010). Des études pharmacocinétiques ont démontré que la marbofloxacin atteint des concentrations élevées dans les tissus auriculaires et maintient des niveaux thérapeutiques pendant des périodes prolongées, ce qui en fait un choix efficace pour le traitement des otites externes chroniques et récurrentes.

### **3.1.3. Amoxicilline-clavulanate.**

L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique est un antibiotique  $\beta$ -lactamine combiné qui est largement utilisé pour traiter les infections bactériennes. L'acide clavulanique inhibe les  $\beta$ -lactamases, enzymes produites par certaines bactéries pour résister aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines, rendant l'amoxicilline plus efficace contre un plus large éventail de pathogènes.

Cette combinaison est particulièrement efficace contre *Pasteurella multocida* et certaines souches de *Staphylococcus aureus*. Elle est utilisée pour traiter les otites externes causées par des bactéries résistantes aux  $\beta$ -lactamines seules (Mayer, 2013). Les études montrent que l'amoxicilline-clavulanate pénètre bien dans les tissus infectés et maintient des niveaux thérapeutiques adéquats, ce qui la rend efficace pour les infections auriculaires.

### **3.1.4. Ciprofloxacin.**

La ciprofloxacin est une fluoroquinolone utilisée pour traiter les infections bactériennes sévères chez les lapins, y compris les otites externes. Elle est similaire à l'enrofloxacin mais est souvent utilisée lorsque les autres traitements ont échoué ou lorsque des résistances sont suspectées.

La ciprofloxacin est efficace contre un large éventail de bactéries, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Des études montrent que la ciprofloxacin atteint rapidement des concentrations thérapeutiques dans les tissus auriculaires et est capable d'éliminer efficacement les infections (Roberts et Mifflin, 2008).

### **3.1.5. Gentamicine.**

La gentamicine est un antibiotique aminoglycoside utilisé pour traiter les infections bactériennes graves, y compris celles causées par des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques. Elle agit en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, inhibant la synthèse protéique et provoquant la mort cellulaire.

La gentamicine est particulièrement efficace contre les bactéries Gram-négatives telles que *Pseudomonas aeruginosa*. Elle est souvent utilisée en cas d'infections auriculaires graves ou réfractaires aux autres traitements. Les études montrent que la gentamicine atteint des concentrations élevées dans les tissus infectés et peut éliminer efficacement les bactéries résistantes (Hawkins et Bishop, 2012).

### 3.2.Spectre d'Activité et Efficacité Clinique des Antibiotiques pour les Otites Externes chez le Lapin de Compagnie

#### 3.2.1- Enrofloxacin

L'enrofloxacin est une fluoroquinolone qui agit en inhibant les enzymes ADN gyrase et topoisomérase IV, nécessaires à la réplication et à la réparation de l'ADN bactérien. Son spectre d'activité inclut principalement les bactéries Gram-négatives telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Pasteurella multocida*, ainsi que certaines bactéries Gram-positives comme *Staphylococcus aureus*.

Des études ont démontré l'efficacité de l'enrofloxacin dans le traitement des otites externes chez les lapins. Elle atteint des concentrations thérapeutiques élevées dans les tissus auriculaires, permettant un traitement efficace des infections auriculaires. L'enrofloxacin est généralement bien tolérée, avec des effets secondaires limités.

#### 3.2.2- Marbofloxacin

La marbofloxacin est une fluoroquinolone avec une activité bactéricide contre un large éventail de bactéries Gram-négatives et Gram-positives, incluant *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, et *Pasteurella multocida*. Elle agit de manière similaire à l'enrofloxacin en inhibant les enzymes nécessaires à la réplication de l'ADN. (Peano, A. (2010).

La marbofloxacin est utilisée pour traiter les infections auriculaires chez les lapins avec succès, grâce à sa bonne pénétration tissulaire et sa capacité à maintenir des niveaux thérapeutiques dans les tissus affectés. Elle est bien tolérée et efficace, même dans les cas d'infections chroniques (Scheer, M. (2018).

#### 3.2.3- Amoxicilline-Clavulanate

L'amoxicilline-clavulanate est une combinaison de  $\beta$ -lactamine et d'inhibiteur de  $\beta$ -lactamase, efficace contre les bactéries productrices de  $\beta$ -lactamases. Son spectre d'activité inclut *Pasteurella multocida* et certaines souches de *Staphylococcus aureus*. (Mayer, J. (2013).

Cette combinaison est utilisée avec succès pour traiter les otites externes chez les lapins, en particulier les infections causées par des bactéries résistantes aux  $\beta$ -lactamines seules. L'amoxicilline-clavulanate pénètre bien les tissus auriculaires, permettant un traitement efficace. (Varga, M. (2014).

### 3.2.4-Ciprofloxacin

La ciprofloxacin est une fluoroquinolone active contre un large éventail de bactéries Gram-négatives et Gram-positives, incluant *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Elle agit en inhibant la gyrase et la topoisomérase IV bactériennes. (Miflin, J. K. (2008).

La ciprofloxacin est utilisée pour traiter les otites externes sévères ou réfractaires chez les lapins. Elle atteint rapidement des concentrations thérapeutiques dans les tissus auriculaires, permettant une élimination efficace des infections (Montenegro, L. M. (2016).

### 3.2.5-Gentamicine

La gentamicine est un antibiotique aminoglycoside efficace contre les bactéries Gram-négatives telles que *Pseudomonas aeruginosa*. Elle agit en se liant à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, inhibant la synthèse protéique. (Bishop, C. R. (2012)

La gentamicine est utilisée pour traiter les infections auriculaires graves ou résistantes chez les lapins. Elle atteint des concentrations élevées dans les tissus infectés et peut éliminer efficacement les bactéries résistantes. Son utilisation nécessite une surveillance en raison de son potentiel néphrotoxique et ototoxique. (Montenegro, L. M. (2016).

Tableau 3 : résumant le spectre d'activité des antibiotiques

Antibiotique	Spectre d'Activité	Gram-positif	Gram-négatif
Enrofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pasteurella multocida</i>
Marbofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pasteurella multocida</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pasteurella multocida</i>
Amoxicilline-Clavulanate	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
Ciprofloxacin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gentamicine	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

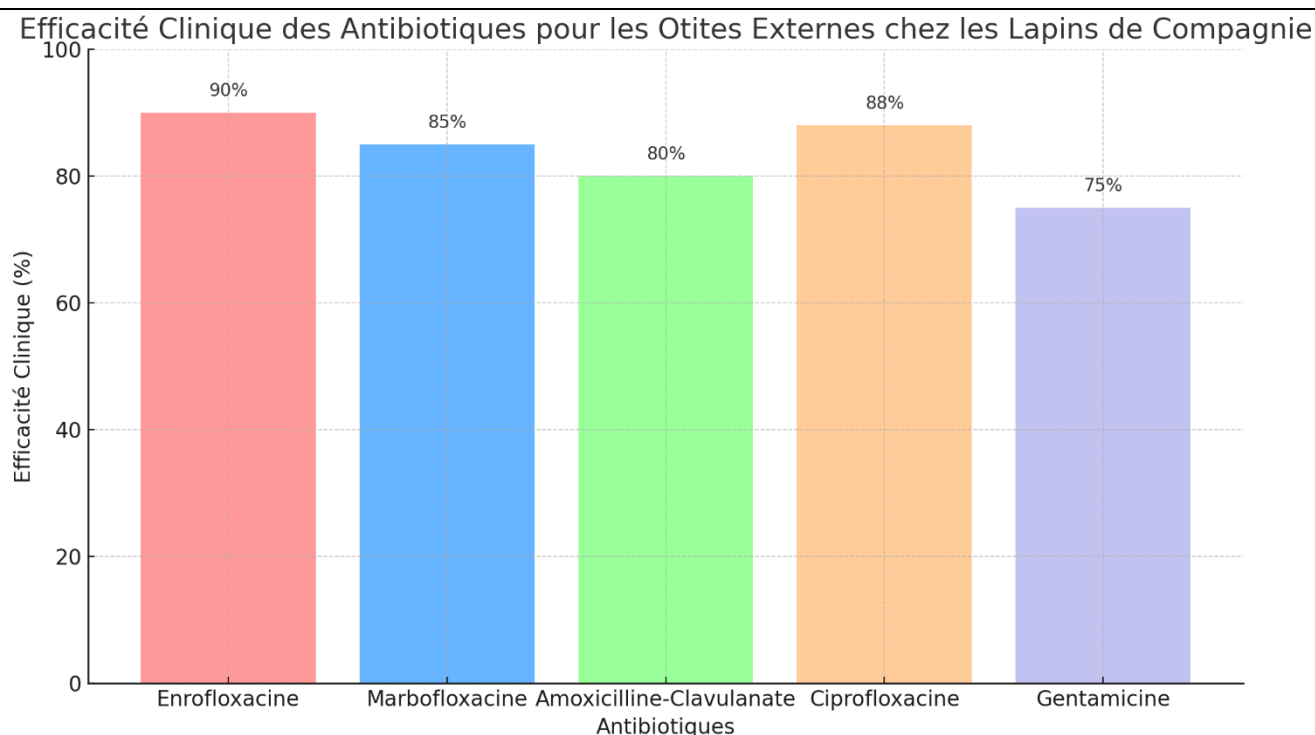


Figure 6 : Efficacité Clinique des Antibiotiques utilisés

### 3.3.Effets Secondaires Potentiels des Antibiotiques Utilisés pour les Otites Externes chez le Lapin de Compagnie.

#### 3.3.1. Enrofloxacin

L'enrofloxacin, comme d'autres fluoroquinolones, peut provoquer divers effets secondaires chez les lapins. Les effets les plus courants incluent des troubles gastro-intestinaux, tels que

diarrhée et anorexie. Les fluoroquinolones peuvent également causer des lésions du cartilage chez les jeunes animaux en croissance, bien que cet effet soit principalement observé chez les chiens. En raison de sa phototoxicité potentielle, il est conseillé de limiter l'exposition des animaux traités à la lumière directe du soleil (Papich, 2016).

#### 3.3.2. Marbofloxacin

La marbofloxacin est généralement bien tolérée chez les lapins, mais des effets secondaires peuvent survenir. Les effets gastro-intestinaux, tels que diarrhée et anorexie, sont parmi les plus courants. Des réactions cutanées peuvent également se produire, notamment des éruptions cutanées et une irritation. Comme pour l'enrofloxacin, une phototoxicité est possible, bien que rare (Ghibaud et Peano, 2010).

#### 3.3.3. Amoxicilline-Clavulanate

L'amoxicilline-clavulanate peut causer des effets secondaires gastro-intestinaux, tels que vomissements, diarrhée et anorexie. Une surcroissance de bactéries résistantes, telles que *Clostridium* spp., peut également se produire, entraînant une colite sévère. Des réactions allergiques, bien que rares, peuvent inclure des éruptions cutanées, un gonflement et des difficultés respiratoires (Mayer, 2013).

### 3.3.4. Ciprofloxacin

La ciprofloxacin, comme les autres fluoroquinolones, peut entraîner des effets secondaires tels que des troubles gastro-intestinaux, y compris diarrhée et anorexie. Une phototoxicité est également possible, ce qui nécessite de limiter l'exposition des animaux traités à la lumière solaire. Les réactions cutanées et les troubles neurologiques, bien que rares, peuvent inclure des tremblements et des convulsions (Roberts et Miflin, 2008).

### 3.3.5. Gentamicine

La gentamicine est un aminoglycoside connu pour ses effets secondaires potentiellement graves. Les plus préoccupants sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité, qui peuvent entraîner des lésions rénales et une perte d'audition, respectivement. Les effets secondaires gastro-intestinaux, tels que diarrhée et vomissements, sont également fréquents. En raison de ses effets toxiques potentiels, l'utilisation de la gentamicine nécessite une surveillance attentive des fonctions rénale et auditive (Hawkins et Bishop, 2012).

Tableau 4 : Résumant les effets secondaires potentiels des antibiotiques chez le lapin de compagnie

Antibiotique	Effets Secondaires Courants	Références
Enrofloxacin	Troubles gastro-intestinaux, phototoxicité, lésions du cartilage	Papich, 2016
Marbofloxacin	Troubles gastro-intestinaux, réactions cutanées, phototoxicité	Ghibaud et Peano, 2010
Amoxicilline-Clavulanate	Troubles gastro-intestinaux, surcroissance bactérienne, réactions allergiques	Mayer, 2013
Ciprofloxacin	Troubles gastro-intestinaux, phototoxicité, réactions cutanées, troubles neurologiques	Roberts et Miflin, 2008
Gentamicine	Néphrotoxicité, ototoxicité, troubles gastro-intestinaux	Hawkins et Bishop, 2012

## 4.Types d'antibiogrammes et techniques associées.

Les antibiogrammes sont essentiels pour déterminer la sensibilité d'une bactérie à divers antibiotiques. Ils aident les cliniciens à choisir le traitement antibiotique le plus efficace et à prévenir la résistance bactérienne.

Plusieurs méthodes existent pour effectuer ces tests, chacune ayant ses avantages et ses inconvénients. Les méthodes les plus couramment utilisées sont les techniques de diffusion en gélose, les techniques de dilution et la méthode E-test.

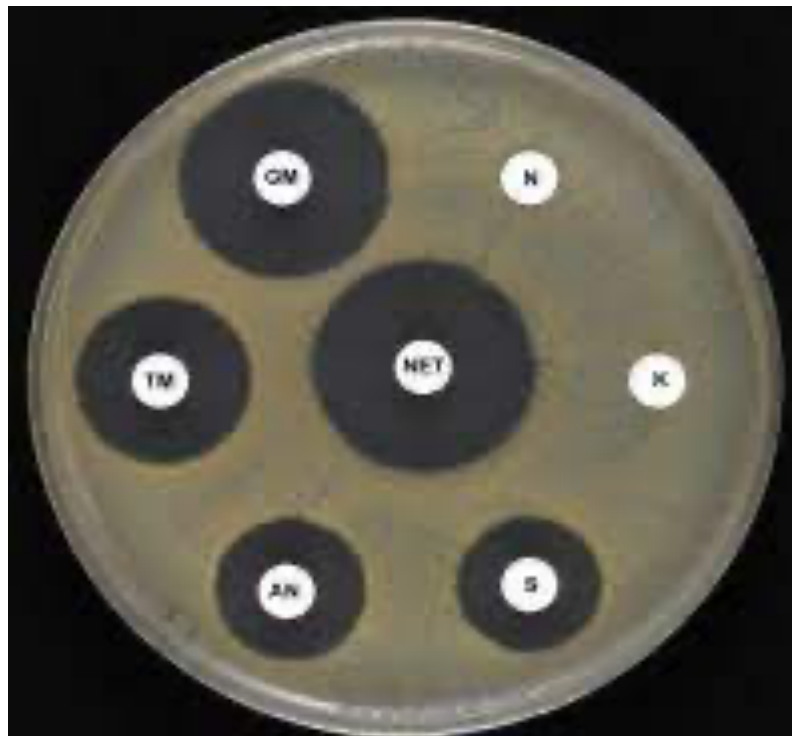
**4.1.Techniques de diffusion en gélose (méthodes des disques).**La méthode des disques de diffusion repose sur l'application de disques de papier imprégnés d'antibiotiques sur une surface de gélose ensemencée avec la bactérie à tester. La gélose utilisée est généralement la gélose Mueller-Hinton, qui favorise une diffusion uniforme des antibiotiques. Après une période d'incubation de 16 à 18 heures à 35°C, les antibiotiques diffusent radialement à partir des disques dans la gélose et inhibent la croissance bactérienne, créant des zones d'inhibition autour des disques (Patel et al., 2015).



### **Réalisation de la Méthode**

1. **Préparation de la Suspension Bactérienne**: Une colonie isolée de la bactérie à tester est inoculée dans un bouillon stérile pour obtenir une suspension bactérienne correspondant à une densité de 0,5 sur l'échelle de McFarland (environ  $1 \text{ à } 2 \times 10^8$  UFC/mL).
2. **Ensemencement de la Gélose**: La suspension bactérienne est ensuite étalée uniformément sur la surface de la gélose Mueller-Hinton à l'aide d'un écouvillon stérile pour obtenir un tapis bactérien homogène.
3. **Application des Disques Antibiotiques**: Des disques de papier imprégnés d'antibiotiques standards sont placés sur la surface de la gélose à l'aide d'un applicateur de disque ou de pincettes stériles.
4. **Incubation**: Les plaques sont incubées à 35°C pendant 16 à 18 heures.
5. **Lecture des Résultats**: Après incubation, les diamètres des zones d'inhibition autour des disques sont mesurés à l'aide d'une règle ou d'un dispositif de lecture automatisé. Les résultats sont interprétés en utilisant des tableaux de critères standardisés pour déterminer si la bactérie est sensible, intermédiaire ou résistante à chaque antibiotique testé. (Andrews et al., 2001).

La méthode de diffusion en gélose est largement utilisée dans les laboratoires de microbiologie clinique pour tester la sensibilité des isolats bactériens cliniques. Elle est recommandée par des organismes de normalisation tels que le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (CLSI, 2015). Cette méthode est également utilisée dans la recherche pour évaluer l'efficacité des nouveaux antibiotiques et étudier les mécanismes de résistance bactérienne. (patel et al.,2015).



*Figure 7 : Antibiogramme a disques*

#### 4.2. Techniques de dilution (dilution en milieu liquide et milieu solide).

Les techniques de dilution consistent à exposer les bactéries à différentes concentrations d'antibiotiques afin de déterminer la plus faible concentration qui inhibe la croissance bactérienne, appelée concentration minimale inhibitrice (CMI). Les techniques de dilution en milieu liquide et en milieu solide sont les plus couramment utilisées.

##### 1. Technique de Dilution en Milieu Liquide

La dilution en milieu liquide, également appelée microdilution ou macrodilution, implique la préparation de séries de dilutions successives d'un antibiotique dans un milieu liquide, comme un bouillon de culture. La suspension bactérienne est ensuite ajoutée à chaque dilution, et les cultures sont incubées pour permettre la croissance bactérienne.

##### Étapes de Réalisation

1. **Préparation de la Suspension Bactérienne:** Une colonie isolée de la bactérie à tester est inoculée dans un bouillon stérile pour obtenir une densité de 0,5 sur l'échelle de McFarland (environ  $1 \text{ à } 2 \times 10^8 \text{ UFC/mL}$ ).
2. **Préparation des Dilutions:** Des séries de dilutions de l'antibiotique sont préparées dans un milieu liquide stérile, généralement dans des microplaques de 96 puits.
3. **Ensemencement:** La suspension bactérienne est ajoutée à chaque puits contenant les différentes concentrations d'antibiotique.
4. **Incubation:** Les microplaques sont incubées à 35°C pendant 16 à 20 heures.
5. **Lecture des Résultats:** La croissance bactérienne est évaluée visuellement ou par des méthodes spectrophotométriques pour déterminer la CMI, définie comme la plus faible concentration d'antibiotique inhibant la croissance visible.

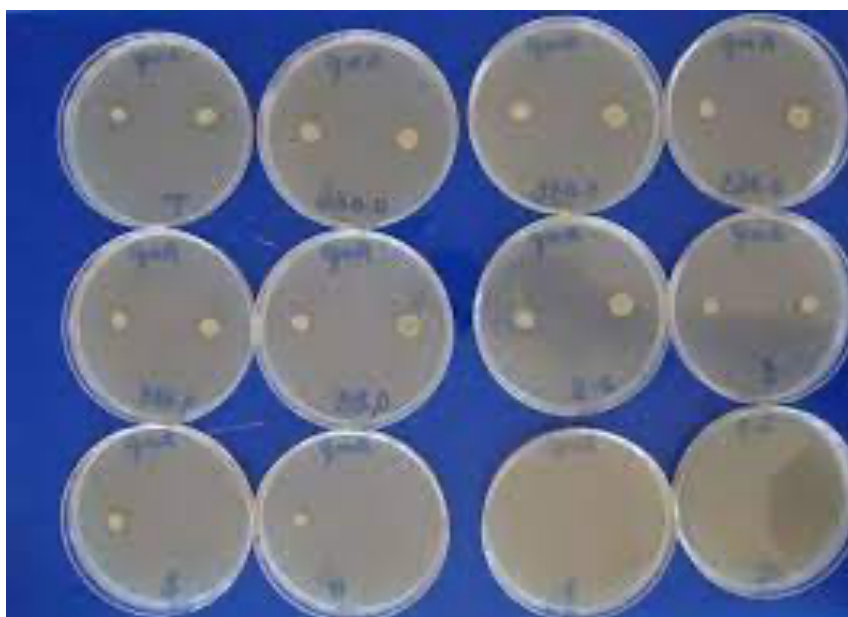


Figure 8 : CMI en milieu liquide.

## 2. Technique de Dilution en Milieu Solide

La dilution en milieu solide implique l'incorporation de différentes concentrations d'antibiotiques directement dans des plaques de gélose avant l'ensemencement de la bactérie. Cette méthode permet également de déterminer la CMI en identifiant la concentration la plus faible qui inhibe la croissance visible des bactéries.

### Étapes de Réalisation

1. **Préparation de la Suspension Bactérienne:** Une colonie isolée de la bactérie à tester est inoculée dans un bouillon stérile pour obtenir une densité de 0,5 sur l'échelle de McFarland (environ  $1 \text{ à } 2 \times 10^8 \text{ UFC/mL}$ ).
2. **Préparation des Gélases:** Des dilutions successives de l'antibiotique sont incorporées dans des plaques de gélose stérile avant solidification.
3. **Ensemencement:** La suspension bactérienne est étalée uniformément sur la surface des gélases contenant les différentes concentrations d'antibiotique.
4. **Incubation:** Les plaques de gélose sont incubées à 35°C pendant 16 à 20 heures.
5. **Lecture des Résultats:** La croissance bactérienne est évaluée visuellement pour déterminer la CMI, définie comme la plus faible concentration d'antibiotique inhibant la croissance visible.

Les techniques de dilution en milieu liquide et solide sont largement utilisées dans les laboratoires de microbiologie clinique pour déterminer la sensibilité des isolats bactériens aux antibiotiques. Elles sont particulièrement utiles pour les pathogènes résistants et les mycobactéries, nécessitant des évaluations précises des CMI pour guider les thérapies antimicrobiennes. Ces techniques sont également utilisées dans la recherche pour évaluer l'efficacité des nouveaux antibiotiques et étudier les mécanismes de résistance bactérienne (Patel et al., 2015).

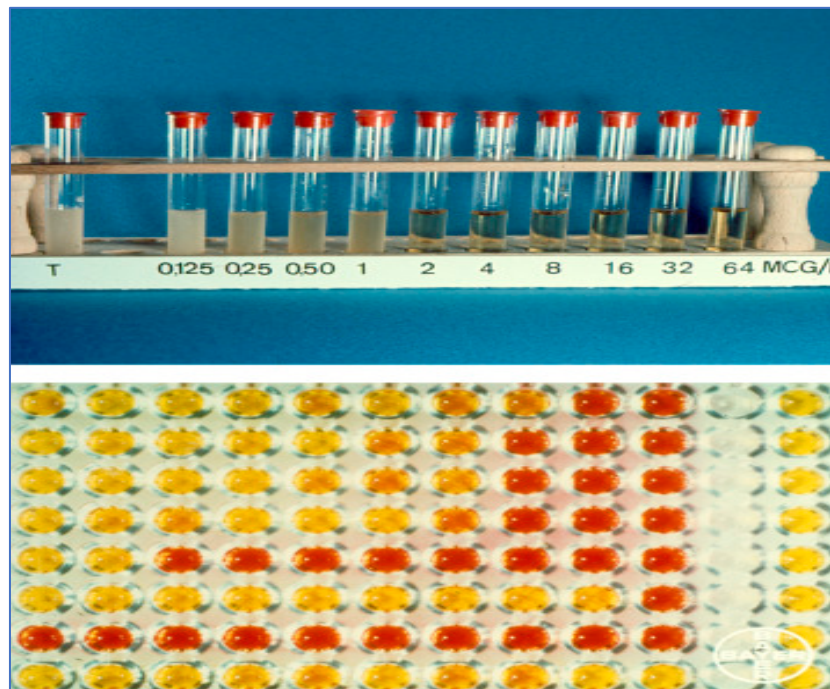


Figure 9 : CMI en milieu solide

### 4.3. La Méthode E-test.

La méthode E-test est une technique avancée utilisée en microbiologie pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antibiotiques. Développée pour combiner les avantages des méthodes de diffusion en gélose et de dilution, l'E-test utilise une bandelette imprégnée d'un gradient d'antibiotique. Cette bandelette est placée sur une plaque de gélose ensemencée avec la bactérie à tester. L'antibiotique diffuse radialement à partir de la bandelette, créant une ellipse d'inhibition autour de la bandelette. La CMI est déterminée à l'endroit où la croissance bactérienne touche l'ellipse d'inhibition, permettant une lecture directe et précise de la sensibilité bactérienne (Brown & Brown, 1991).

La réalisation de l'E-test commence par la préparation d'une suspension bactérienne correspondant à une densité de 0,5 sur l'échelle de McFarland (environ  $1 \text{ à } 2 \times 10^8$  UFC/mL). Cette suspension est uniformément étalée sur la surface d'une plaque de gélose, généralement de la gélose Mueller-Hinton, pour garantir une distribution homogène des bactéries. La bandelette E-test, contenant un gradient prédéfini d'antibiotique, est ensuite appliquée sur la surface ensemencée de la gélose à l'aide de pincettes stériles. Après une incubation de 16 à 20 heures à 35°C, une ellipse d'inhibition de croissance se forme autour de la bandelette. La CMI est lue directement sur la bandelette à l'endroit où l'ellipse d'inhibition intersecte la bandelette (Patel et al., 2015).

La méthode E-test est largement utilisée dans les laboratoires de microbiologie clinique pour tester la sensibilité aux antibiotiques des isolats bactériens cliniques. Elle est particulièrement utile pour les bactéries présentant des résistances multiples ou des mécanismes de résistance complexes. En recherche, l'E-test est employé pour évaluer l'efficacité de nouveaux antibiotiques et pour des études épidémiologiques sur la résistance bactérienne. Les organismes de normalisation tels que le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recommandent l'utilisation de l'E-test pour diverses applications cliniques et de recherche (Patel et al., 2015).



Figure 10 : Boîte de kit E-Test (BioMérieux France)

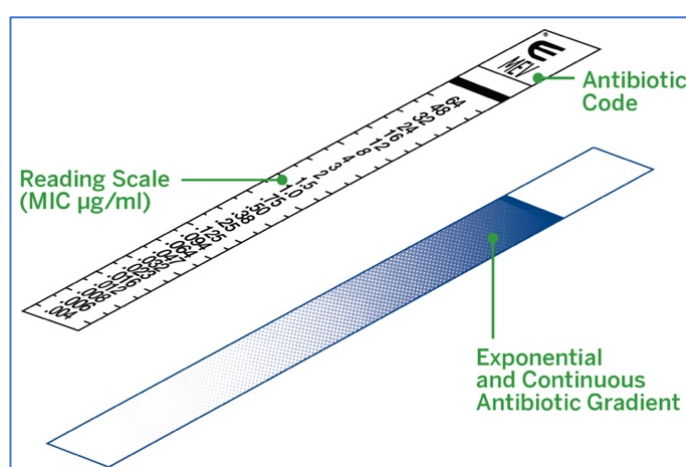


Figure 11: Graduation E-Test (BioMérieux France)

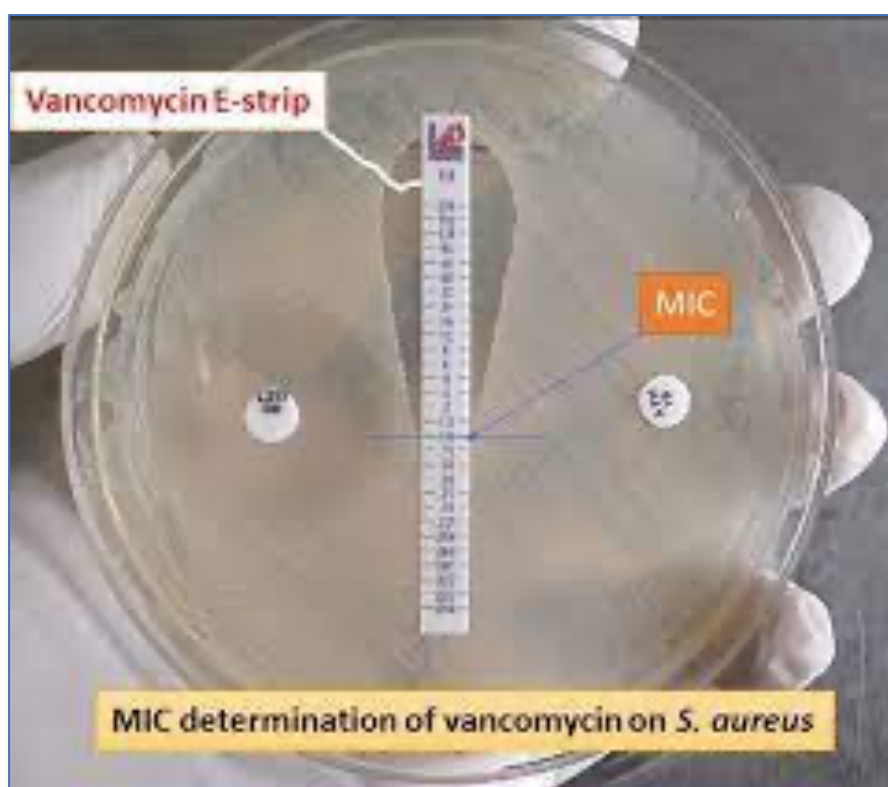


Figure 12 : MIC determination of vancomycin on staphylococcus aureus (E-test).

#### 4.4 Avantages et inconvénients de chaque méthodes.

##### 1-Techniques de diffusion en gélose (méthodes des disques).

Tableau 5 : diffusion sur gélose méthodes des disques avantage et inconvénients

Avantages	Inconvénients
<b>Simple à réaliser, ne nécessitant ni équipement sophistiqué ni compétences techniques avancées</b>	Ne fournit pas de valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) précises
<b>Rapide : résultats disponibles en 18 à 24 heures</b>	Les résultats peuvent varier en fonction de la technique et des conditions d'incubation
<b>Économique : faible coût des réactifs et équipements</b>	Moins efficace pour les bactéries à croissance lente ou les mycobactéries
<b>Large acceptation et normalisation par des organismes de normalisation comme le CLSI et l'EUCAST</b>	Risque de variabilité des résultats en raison de la diffusion inégale de l'antibiotique dans la gélose
<b>Permet de tester simultanément plusieurs antibiotiques</b>	L'interprétation des zones d'inhibition peut être subjective sans un dispositif de lecture automatisé



## 2. Technique de dilution en milieux liquide.

Tableau 6 : technique de dilution en milieu liquide avantages et inconvénients

Avantages	Inconvénients
<b>Permet de déterminer des valeurs exactes de CMI</b>	La préparation minutieuse des dilutions et des microplaques nécessite du temps et de la précision
<b>Les résultats peuvent être facilement quantifiés et comparés</b>	Les réactifs et les équipements nécessaires augmentent les coûts
<b>Utilisable pour les bactéries à croissance lente, comme les mycobactéries</b>	La manipulation des cultures et des dilutions présente un risque de contamination croisée

## 3. Technique de dilution en milieu solide.

Tableau 7 : technique de dilution en milieu solide avantage et inconvénient

Avantages	Inconvénients
<b>Permet de déterminer des valeurs exactes de CMI</b>	Nécessite une préparation minutieuse des géloses, ce qui peut être long
<b>Réduit les risques de contamination croisée par rapport à la dilution en milieu liquide</b>	Peut nécessiter un temps d'incubation plus long pour certaines bactéries
<b>La croissance bactérienne est directement observable sur la surface de la gélose</b>	-

#### 4.Methode E-test.

Tableau 8 : methodes e test avantages et inconvenients

Avantages	Inconvénients
<b>Fournit des valeurs précises de CMI</b>	Coût élevé des bandelettes E-test
<b>Simple à réaliser et interpréter</b>	Nécessite une manipulation soigneuse pour éviter les erreurs de lecture
<b>Applicable à une large gamme de bactéries, y compris les bactéries à croissance lente</b>	Manipulation nécessite une attention particulière pour garantir la reproductibilité
<b>Combinaison des avantages de la diffusion en gélose et de la dilution</b>	Suivi strict des protocoles standardisés requis pour garantir la fiabilité des résultats

#### 5.Mecanismes de résistances des bactéries.

Les bactéries pathogènes responsables des otites externes chez les lapins peuvent développer divers mécanismes de résistance aux antibiotiques, rendant le traitement de ces infections plus complexe. La résistance bactérienne est la capacité des bactéries à survivre et à se multiplier malgré la présence d'un antibiotique qui inhiberait ou tuerait normalement ces bactéries.

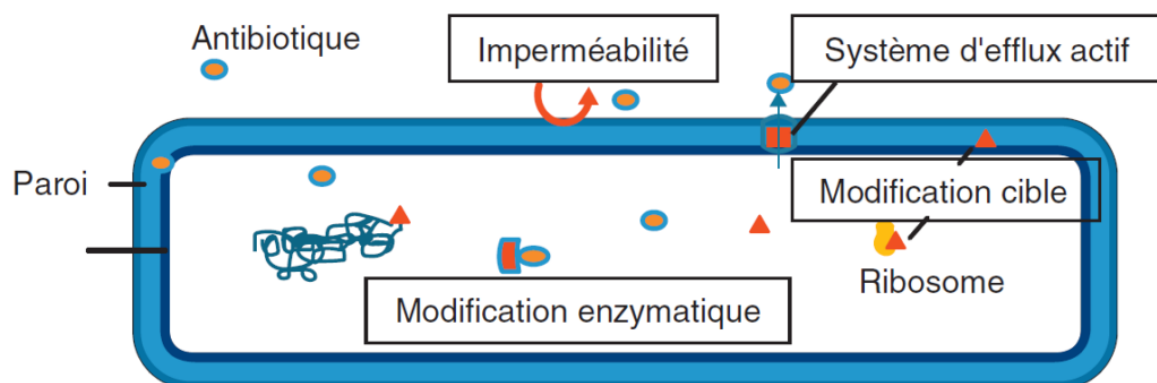


Figure 13 : Principaux mecanismes d'antibioresistance ( site AEMIP)

### 5.1.Mecanisme de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*.

*Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie Gram-négative opportuniste qui est notoirement résistante à de nombreux antibiotiques. Cette résistance est due à une combinaison de mécanismes intriqués, ce qui rend le traitement des infections causées par *Pseudomonas aeruginosa* particulièrement difficile. Les principaux mécanismes de résistance incluent les efflux actifs, les mutations des cibles, et la production de bêta-lactamases.

#### 5.1.1.Efflux Actifs

Les systèmes de pompes d'efflux sont l'un des mécanismes les plus importants de la résistance aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*. Ces pompes sont des protéines membranaires qui expulsent activement les antibiotiques hors de la cellule bactérienne, réduisant ainsi leur concentration intracellulaire à des niveaux non toxiques. *Pseudomonas aeruginosa* possède plusieurs systèmes de pompes d'efflux, notamment MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, et MexXY-OprM, qui peuvent expulser une large gamme d'antibiotiques, y compris les quinolones, les aminoglycosides, les  $\beta$ -lactamines et les chloramphénicols (Pang et al., 2019). La surexpression de ces pompes, souvent due à des mutations dans les gènes régulateurs, est une cause majeure de résistance clinique. Les systèmes de pompes d'efflux ne se contentent pas d'éliminer un seul type d'antibiotique, mais sont souvent capables de conférer une multi-résistance, augmentant ainsi considérablement les défis thérapeutiques.

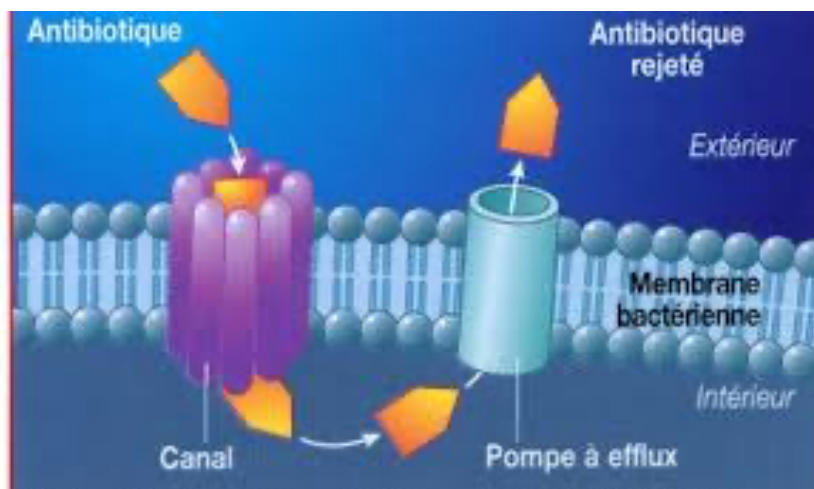


Figure 14 : Mécanisme du fonctionnement de la pompe d'efflux

#### 5.1.2.Mutations des Cibles.

Les mutations des cibles antibiotiques représentent un autre mécanisme de résistance crucial chez *Pseudomonas aeruginosa*. Les antibiotiques agissent en se liant à des cibles spécifiques dans la cellule bactérienne, telles que les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN ou la synthèse des protéines. Des mutations dans les gènes codant pour ces cibles peuvent réduire l'affinité de l'antibiotique pour sa cible, diminuant ainsi son efficacité. Par exemple, les mutations dans les gènes *gyrA* et *parC*, codant respectivement pour les sous-unités de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV, confèrent une résistance aux fluoroquinolones en réduisant la capacité de ces antibiotiques à inhiber ces enzymes essentielles (Oliver et al.,



2015). De même, des mutations dans les gènes des ribosomes peuvent entraîner une résistance aux aminoglycosides en modifiant les sites de liaison de ces antibiotiques.

### 5.1.3. Production de Bêta-lactamases.

La production de bêta-lactamases est un mécanisme de résistance particulièrement problématique chez *Pseudomonas aeruginosa*. Les bêta-lactamases sont des enzymes qui hydrolysent le noyau bêta-lactame des antibiotiques, les inactivant ainsi. *Pseudomonas aeruginosa* peut produire une variété de bêta-lactamases, y compris les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), les carbapénémases et les céphalosporinases de type AmpC. Les BLSE confèrent une résistance aux pénicillines et aux céphalosporines de première génération, tandis que les carbapénémases, comme l'enzyme VIM-2 (Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase), confèrent une résistance aux carbapénèmes, souvent utilisés en dernier recours (Queenan & Bush, 2007). La production d'AmpC, souvent inductible par l'exposition à des antibiotiques bêta-lactamines, permet également à *Pseudomonas aeruginosa* de résister à une large gamme d'antibiotiques bêta-lactamines. Ces enzymes peuvent être codées chromosomiquement ou portées par des plasmides, facilitant leur dissémination.

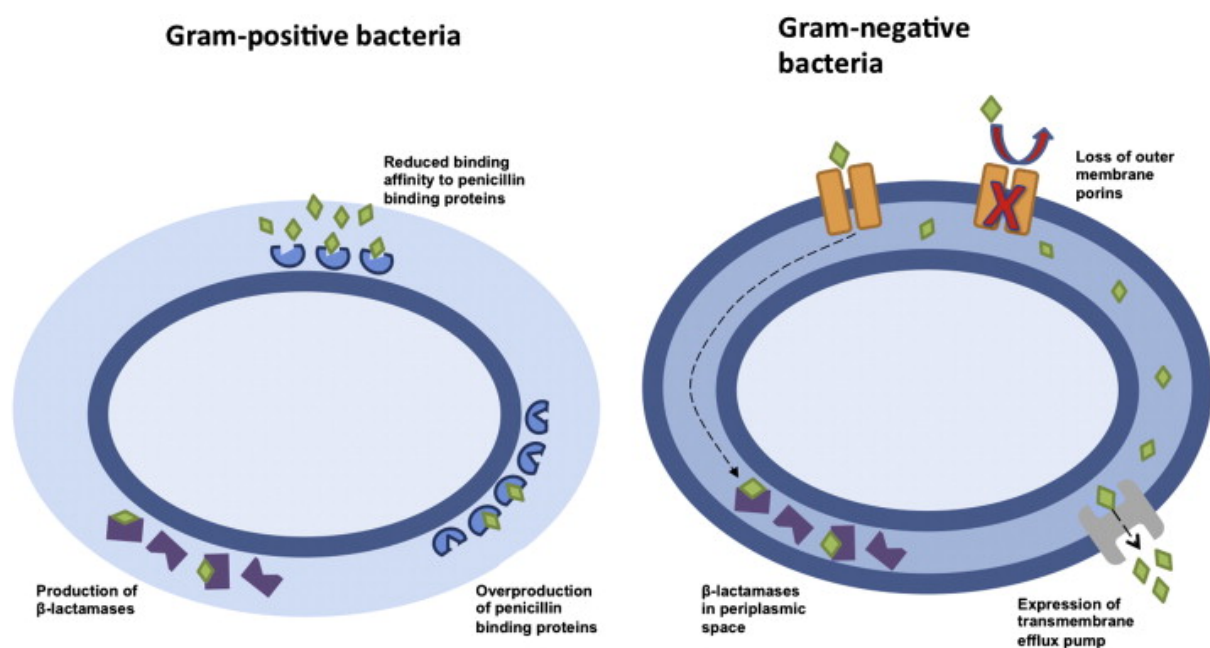


Figure 15 : Mécanisme de fonctionnement de la B-lactamase (LI YANG 2014)

### 5.1.4. Formation de biofilms

Les biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* présentent une résistance accrue aux antibiotiques, ce qui est dû à plusieurs facteurs. La matrice extracellulaire limite la pénétration des antibiotiques, réduisant leur efficacité. De plus, les cellules bactériennes au sein des biofilms peuvent exprimer des gènes de résistance spécifiques. Par exemple, les systèmes de pompes d'efflux, tels que MexAB-OprM, peuvent expulser activement les antibiotiques hors des cellules bactériennes, contribuant à la multi-résistance (Pang et al., 2019).

Un autre facteur crucial est la présence de cellules persistantes au sein des biofilms. Ces cellules sont métaboliquement inactives et hautement tolérantes aux traitements

antimicrobiens, ce qui leur permet de survivre aux traitements antibiotiques et de causer des rechutes d'infection une fois le traitement terminé (Hall & Mah, 2017).

Les biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* permettent également aux bactéries d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. La matrice extracellulaire protège les bactéries des phagocytes et d'autres mécanismes de défense immunitaire. De plus, les cellules bactériennes au sein des biofilms peuvent entrer dans un état de dormance ou de faible activité métabolique, ce qui les rend moins susceptibles aux attaques immunitaires (Mulcahy et al., 2014).

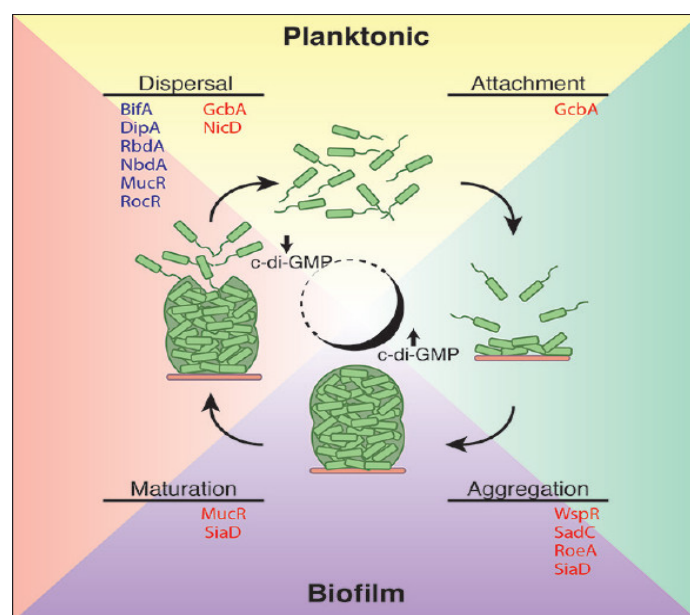


Figure 16 : Mécanisme de production du biofilm chez *Pseudomonas aeruginosa* (B.BEDI).2019

## 5.2-Mecanisme de résistance de *Pasteurella multocida*

*Pasteurella multocida* est une bactérie Gram-négative souvent impliquée dans des infections zoonotiques et vétérinaires, notamment chez les lapins, où elle peut causer des otites externes. La résistance aux antibiotiques chez *Pasteurella multocida* est une préoccupation croissante, et plusieurs mécanismes ont été identifiés comme responsables de cette résistance, incluant la modification des cibles et la production d'enzymes inactivantes.

### 5.2.1.Modification des Cibles

La modification des cibles antibactériennes est un mécanisme clé de la résistance chez *Pasteurella multocida*. Les antibiotiques agissent en se liant à des cibles spécifiques au sein de la cellule bactérienne, perturbant ainsi des processus essentiels tels que la synthèse des protéines, la réplication de l'ADN, ou la construction de la paroi cellulaire. Des mutations dans les gènes codant pour ces cibles peuvent réduire l'affinité de l'antibiotique pour sa cible, rendant le traitement inefficace.

## 1-Ribosomes et Résistance aux Macrolides

Par exemple, les macrolides, tels que l'érythromycine, agissent en se liant à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, inhibant la synthèse protéique. Des mutations dans les gènes *rrl* (codant pour l'ARN ribosomal 23S) ou des modifications post-transcriptionnelles de l'ARN ribosomal peuvent réduire l'affinité des macrolides pour leur cible, conférant une résistance (Roberts, 2008).

## 2-Protéines de Liaison aux Pénicillines (PBP) et Résistance aux $\beta$ -Lactamines

De même, la résistance aux  $\beta$ -lactamines, qui incluent les pénicillines et les céphalosporines, peut résulter de modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PBP). Les PBPs sont des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, et les  $\beta$ -lactamines exercent leur effet en se liant à ces enzymes et en inhibant leur activité. Des mutations dans les gènes codant pour les PBPs peuvent diminuer l'affinité de ces enzymes pour les  $\beta$ -lactamines, réduisant ainsi l'efficacité de l'antibiotique (Zeng et al., 2018).

### **5.2.2.Production d'Enzymes Inactivantes**

La production d'enzymes capables d'inactiver les antibiotiques est un autre mécanisme majeur de résistance chez *Pasteurella multocida*. Ces enzymes hydrolysent ou modifient chimiquement l'antibiotique, neutralisant ainsi son effet antibactérien.

#### 1- $\beta$ -Lactamases

Les  $\beta$ -lactamases sont les enzymes inactivantes les plus couramment impliquées dans la résistance de *Pasteurella multocida* aux  $\beta$ -lactamines. Ces enzymes hydrolysent le noyau  $\beta$ -lactame des pénicillines et des céphalosporines, rendant ces antibiotiques inefficaces. *Pasteurella multocida* peut produire des  $\beta$ -lactamases de classe A et D, qui confèrent une résistance à divers  $\beta$ -lactamines, y compris les pénicillines et certaines céphalosporines (Jacoby, 2009). Par exemple, la  $\beta$ -lactamase TEM-1, souvent retrouvée chez *Pasteurella multocida*, hydrolyse les pénicillines classiques comme l'ampicilline.

#### 2-Modifications Enzymatiques des Aminoglycosides

Les aminoglycosides, tels que la gentamicine et la kanamycine, sont inactivés par des enzymes modifiant ces antibiotiques par phosphorylation, acétylation ou adénylation. *Pasteurella multocida* peut acquérir des gènes codant pour des enzymes comme les phosphotransférases (APH), les nucléotidyltransférases (ANT) et les acétyltransférases (AAC), qui modifient les aminoglycosides et réduisent leur affinité pour la cible ribosomale (Ramirez & Tolmasky, 2010).

### 5.3.Mécanismes de résistance de *Staphylococcus aureus*.

*Staphylococcus aureus* est une bactérie Gram-positive bien connue pour sa capacité à développer des résistances aux antibiotiques, compliquant le traitement des infections. Les principaux mécanismes de résistance chez *Staphylococcus aureus* incluent la production de

pénicillinas, la modification des protéines liant la pénicilline (PBP), et la formation de biofilms.

### 5.3.1. Production de Pénicillinas

La production de pénicillinas est l'un des premiers mécanismes de résistance décrits chez *Staphylococcus aureus*. Les pénicillinas sont des enzymes de type  $\beta$ -lactamase qui hydrolysent le noyau  $\beta$ -lactame des pénicillines, les inactivant ainsi. Cela permet à *Staphylococcus aureus* de résister aux antibiotiques  $\beta$ -lactamines tels que la pénicilline, l'ampicilline et l'amoxicilline.

La pénicillinase la plus courante produite par *Staphylococcus aureus* est codée par le gène blaZ. Ce gène peut être porté par des plasmides ou intégré dans le chromosome bactérien. La pénicillinase hydrolyse le cycle  $\beta$ -lactame, empêchant l'antibiotique d'interférer avec la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Cette résistance a conduit au développement de pénicillines résistantes à la pénicillinase, comme la méthicilline, mais des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (MRSA) sont rapidement apparues (Klein et al., 2017).

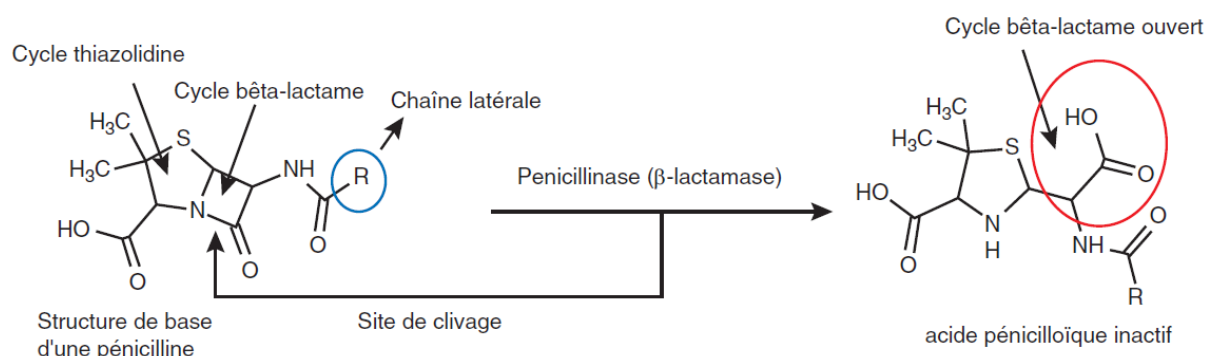


Figure 17 : Production de Pénicillinase (elsevier)

### 5.3.2. Modification des PBP (Protéines Liant la Pénicilline).

La modification des protéines liant la pénicilline (PBP) est un mécanisme clé de résistance chez *Staphylococcus aureus*, particulièrement dans le contexte de la résistance à la méthicilline (MRSA). Les PBPs sont des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, et les  $\beta$ -lactamines agissent en se liant à ces enzymes pour inhiber cette synthèse.

*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline produit une PBP alternative, appelée PBP2a, qui est codée par le gène mecA. PBP2a a une faible affinité pour les  $\beta$ -lactamines, ce qui permet à la bactérie de continuer à synthétiser sa paroi cellulaire même en présence de ces antibiotiques. La présence du gène mecA et la production de PBP2a sont les caractéristiques déterminantes des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (MRSA) (Lee et al., 2018).

### 5.3.3. Formation de Biofilms.

La formation de biofilms est un autre mécanisme important de résistance chez *Staphylococcus aureus*. Les biofilms sont des communautés bactériennes attachées à des surfaces et entourées d'une matrice de polymères extracellulaires. Les cellules bactériennes dans un biofilm sont protégées des antibiotiques et des réponses immunitaires de l'hôte, ce qui rend les infections associées aux biofilms particulièrement difficiles à traiter.

Les biofilms de *Staphylococcus aureus* sont souvent impliqués dans les infections chroniques et récurrentes, comme celles associées aux dispositifs médicaux implantables. La formation de biofilms est régulée par divers facteurs, y compris les polysaccharides intercellulaires adhésifs (PIA) et les protéines de surface bactérienne. Les bactéries dans les biofilms peuvent aussi entrer dans un état de dormance ou de faible activité métabolique, ce qui les rend moins susceptibles aux effets des antibiotiques, qui ciblent généralement les cellules en division active (Periasamy et al., 2012).

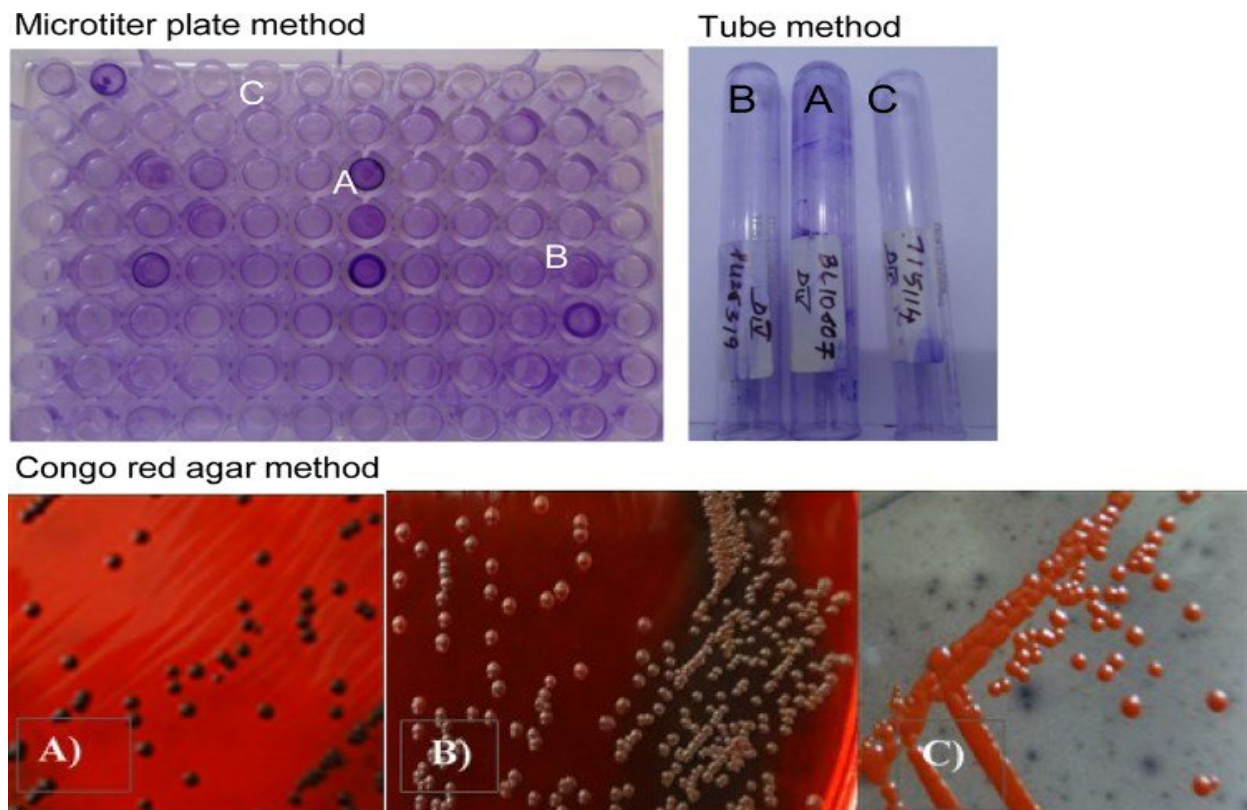


Figure 18 : Biofilm *S aureus* (Manjunath Chavadi 2018)



## Partie 02 : Matériel et méthodes

### 6.1. Principes généraux

Cette étude a pour objectif de définir le profil de sensibilité aux antimicrobiens d'isolats bactériens collectés à partir des conduits auriculaires de lapins de compagnie. Ces souches bactériennes ont été isolées dans le cadre de mon projet de fin d'étude.

Sur un total de 73 souches caractérisées, 45 étaient à Gram positif et 28 à Gram négatif. L'objectif de cette étude est double : il vise non seulement à adapter de manière précise l'antibiothérapie mais aussi de tenter d'améliorer significativement la gestion des infections auriculaires chez les lapins. Par ce biais, notre travail aspire à contrer l'usage non judicieux des antibiotiques et à participer activement à la circonscription de l'antibiorésistance.

### 6.2. Zone d'étude

La région d'Alger, située sur la côte nord de l'Algérie, est caractérisée par un climat méditerranéen avec des hivers doux et humides et des étés chauds et secs. En tant que capitale du pays, Alger se compose d'un noyau urbain dense et de zones périurbaines et rurales où l'on rencontre divers types d'élevages, dont ceux de lapins. Les secteurs concernés dans cette étude englobent aussi bien des établissements institutionnels que des élevages privés, offrant ainsi une vision globale des pratiques d'élevage cunicole dans la région. (Office National de la Météorologie (ONM) 2020)

Deux institutions majeures ont participé à l'étude : **École Nationale Supérieure Vétérinaire (ENSV)** : localisée à El Alia, Oued Smar, dans la banlieue sud-est d'Alger. Elle constitue un pôle d'enseignement et de recherche en médecine vétérinaire et l'**Institut Technique des Élevages (ITELV)** : basé également dans la région d'Alger, cet établissement public à caractère administratif se consacre aux techniques d'élevage, incluant l'élevage cunicole.

En parallèle, des éleveurs particuliers, répartis dans plusieurs communes autour d'Alger, ont été sollicités afin de recueillir des échantillons complémentaires et de couvrir un large éventail de conditions d'élevage (familial, semi-intensif, intensif). Ce dispositif d'échantillonnage varié permet d'obtenir une représentation fidèle de la flore auriculaire des lapins issus de contextes environnementaux et sanitaires diversifiés

### 6.3. Antibiogramme

Les souches pures de bactéries Gram négatives, préalablement isolées sur milieu MacConkey, et celles de Gram positives, obtenues sur milieu Chapman, ont été conservées en attendant la réalisation de l'antibiogramme. Avant leur mise en culture, chacune a fait l'objet de deux repiquages successifs afin de vérifier sa pureté et de disposer d'un inoculum frais et homogène.

### 6.3.1.Préparation du milieu Mueller-Hinton

Le milieu Mueller-Hinton, largement utilisé pour la réalisation d'antibiogrammes, . Après dissolution et stérilisation en autoclave, il a été réparti dans des boîtes de Pétri, laissé à solidifier, puis stocké au réfrigérateur. Pour garantir l'absence de contamination et de défauts de surface susceptibles de perturber la diffusion des antibiotiques, un contrôle en étuve a été effectué pendant 24 heures au préalable. La composition du milieu, exprimée en grammes par litre d'eau purifiée, comprend 17,50 g de peptone, 2,00 g d'extrait de viande, 1,50 g d'amidon et 17,00 g d'agar.



Figure 19 : Gélase en Poudre Mueller-Hinton (TM MEDIA)

### 6.3.2.Mise en œuvre du test de sensibilité

Au total, 73 souches bactériennes, dont 45 à Gram positif et 28 à Gram négatif, ont été soumises à un test de sensibilité aux antibiotiques. Pour chacune, une suspension standardisée a été préparée en diluant 1 ml de bouillon bactérien pur (obtenu après repiquages préalables) dans 9 ml d'eau physiologique stérile, puis homogénéisée au vortex. Cette suspension a ensuite été répartie de manière uniforme sur la surface du milieu Mueller-Hinton, le surplus éliminé, puis un séchage de 15 minutes en étuve a été réalisé. Cinq antibiotiques, sélectionnés pour leur usage courant sur le terrain (spiramycine, tétracycline, chloramphénicol, érythromycine et doxycycline), ont été testés à l'aide de disques imprégnés (issue des laboratoires BioMaxima et BioMérieux), disposés sur la gélose Mueller-Hinton à l'aide d'une pince stérile. Les boîtes ont été incubées à 37 °C pendant 18 à 24 heures. À l'issue de cette incubation, la lecture des diamètres des zones d'inhibition a été effectuée et interprétée selon les recommandations CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), permettant ainsi de déterminer le profil de sensibilité ou de résistance de chaque isolat.



Figure 21: : Vortexage et Homogénéisation du Milieu Mueller-Hinton



Figure 22 : Coulage de la Gélase Mueller-Hinton dans des boites de pétries



Figure 20 : Disques d'Antibiotiques Utilises (BioMérieux France et BioMaxima)

## 7. Résultats

Comme *sus* nommé, un antibiogramme a été effectué sur un total de 73 souches bactériennes isolées. Les antibiotiques sélectionnés pour cette analyse sont ceux couramment utilisés en thérapeutique. Il est important de mentionner qu'une souche bactérienne a été perdue durant les étapes de repiquage, et ce malgré de multiples tentatives pour la récupérer.

La lecture des antibiogrammes a été réalisée à l'aide d'un pied à coulisse et d'une règle millimétrée, permettant une mesure précise des diamètres d'inhibition. L'interprétation des résultats s'est appuyée sur la comparaison des diamètres obtenus avec les seuils critiques de sensibilité spécifiques à chaque antibiotique. Ces seuils sont répertoriés dans le tableau de référence ci-après, établi selon les critères d'interprétation du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM / EUCAST), modèle couramment utilisé pour l'évaluation des profils d'antibiorésistance.

Tableau 9 : tableau récapitulative des niveaux de seuils d'inhibition pour chaque antibiotiques selon la société française de microbiologie

Antibiotique	Concentration/disque standard (µg)	S ≥ (zone d'inhibition mm)	I (zone intermédiaire)	R ≤ (zone d'inhibition mm)
<i>Érythromycine</i>	15	≥ 23 mm	14–22 mm	≤ 13 mm
<i>Chloramphénicol</i>	30	≥ 18 mm	13–17 mm	≤ 12 mm
<i>Tétracycline</i>	30	≥ 19 mm	15–18 mm	≤ 14 mm
<i>Doxycycline</i>	30	≥ 21 mm	16–20 mm	≤ 15 mm
<i>Spiramycine</i>	100	≥ 18 mm	14–17 mm	≤ 13 mm

### 7.1. Sensibilité de la microflore globale (Gram négatif)

Tableau 10 : Sensibilité de la microflore globale des isolats Gram négatif testés aux antibiotiques

Antibiotique	Nombre de bactéries testées	Proportion de bactéries sensibles
<i>Érythromycine</i>	27	4,16 %
<i>Chloramphénicol</i>	27	80,48 %
<i>Tétracycline</i>	27	23,33 %
<i>Doxycycline</i>	27	76,67 %
<i>Spiramycine</i>	27	30,48 %

Ce tableau reflète la sensibilité globale de l'ensemble des isolats à Gram négatif (tous genres confondus) aux cinq antibiotiques testés. Le chloramphénicol et la doxycycline affichent les pourcentages de sensibilité les plus élevés (environ 80 % et 77 %), tandis que l'érythromycine et la tétracycline présentent de faibles taux de sensibilité, ce qui suggère une résistance majoritaire pour ces deux molécules dans la population étudiée.



## 7.2. Sensibilité par genre bactérien (Gram négatif).

### 7.2.1 Genre *Klebsiella* spp.

Tableau 11 : Sensibilité du genre *Klebsiella* spp. Aux antibiotiques testés.

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Érythromycine</i>	8	0 %
<i>Chloramphénicol</i>	8	80 %
<i>Tétracycline</i>	8	0 %
<i>Doxycycline</i>	8	80 %
<i>Spiramycine</i>	8	20 %

Parmi les 9 isolats de *Klebsiella* spp., 8 ont pu être soumis à l'antibiogramme. Les résultats montrent une excellente sensibilité au chloramphénicol et à la doxycycline, avec 80 % des isolats réagissant favorablement. En revanche, l'érythromycine et la tétracycline se sont révélées totalement inefficaces, et la spiramycine n'a été efficace que pour 20 % des isolats. Ces données soulignent l'importance de privilégier le chloramphénicol et la doxycycline dans le traitement des infections à *Klebsiella* spp.

### 7.2.2 Genre *Pseudomonas* spp.

Tableau 12 : Sensibilité du genre *Pseudomonas* spp. Aux antibiotiques testés.

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Chloramphénicol</i>	7	42,9 %
<i>Doxycycline</i>	7	100 %
<i>Spiramycine</i>	7	42,9 %
<i>Tétracycline</i>	7	0 %
<i>Érythromycine</i>	7	0 %

Pour *Pseudomonas* spp., la doxycycline se distingue par son efficacité totale, avec 100 % des isolats sensibles. En revanche, l'érythromycine et la tétracycline ne montrent aucune activité. Le chloramphénicol et la spiramycine affichent une sensibilité modérée, avec environ 42,9 % des isolats réagissant favorablement.

### 7.2.3 Genre *Proteus* spp.

Tableau 13 : Sensibilité du *Proteus* spp. Aux antibiotiques testés.

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Doxycycline</i>	4	100 %
<i>Spiramycine</i>	4	100 %
<i>Érythromycine</i>	4	25 %
<i>Chloramphénicol</i>	4	100 %
<i>Tétracycline</i>	4	0 %

pour *Proteus* spp. testés, la doxycycline, la spiramycine et le chloramphénicol se sont révélés entièrement efficaces, avec 100 % des isolats sensibles. En revanche, la tétracycline s'est

avérée inefficace et l'érythromycine affiche une activité limitée avec seulement 25 % de souches sensibles...

### 7.2.4 Genre *Escherichia coli*.

Tableau 14 : Sensibilité du genre *E.coli* Aux antibiotiques testés.

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Érythromycine</i>	5	0 %
<i>Chloramphénicol</i>	5	60 %
<i>Tétracycline</i>	5	40 %
<i>Doxycycline</i>	5	80 %
<i>Spiramycine</i>	5	20 %

Pour *Escherichia coli*, les antibiogrammes indiquent que la doxycycline est l'antibiotique le plus efficace, avec 80 % des isolats sensibles. Le chloramphénicol présente une activité notable avec 60 % de sensibilité, tandis que la tétracycline montre une efficacité modérée (40 %). En revanche, l'érythromycine ne présente aucune activité, et la spiramycine atteint seulement 20 % de sensibilité.

### 7.2.5 Genre *Enterobacter spp.*

Tableau 15 : Sensibilité du genre *enterobacter*. Aux antibiotiques testés.

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Érythromycine</i>	2	0 %
<i>Spiramycine</i>	2	0 %
<i>Chloramphénicol</i>	2	100 %
<i>Tétracycline</i>	2	0 %
<i>Doxycycline</i>	2	0 %

Les deux isolats d'*Enterobacter spp.* se sont révélés entièrement sensibles au chloramphénicol (100 %), alors qu'ils ont montré une résistance totale à l'érythromycine, à la spiramycine, à la tétracycline et à la doxycycline. Ces résultats suggèrent que, dans le cadre de cette étude, le chloramphénicol constitue une option thérapeutique efficace pour traiter les infections à *Enterobacter spp.* tandis que les autres antibiotiques testés ne semblent pas avoir d'activité contre ces isolats.

## 7.2.6 Genre *Bordetella* spp.

Tableau 16 : Sensibilité du genre *Bordetella* spp.. Aux antibiotiques testés.

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Érythromycine</i>	1	0 %
<i>Chloramphénicol</i>	1	100 %
<i>Tétracycline</i>	1	100 %
<i>Doxycycline</i>	1	100 %
<i>Spiramycine</i>	1	0 %

L'unique isolat de *Bordetella* spp. testé présente une sensibilité totale au chloramphénicol, à la tétracycline et à la doxycycline, tandis qu'il est résistant à l'érythromycine et à la spiramycine. Ces résultats indiquent que, dans ce cas, les macrolides ne sont pas efficaces contre cet isolat.

## 7.3. Sensibilité totale Gram positif

Tableau 17 : Sensibilité totale des 45 isolats Gram positif aux antibiotiques testés

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Érythromycine</i>	45	16,67 %
<i>Chloramphénicol</i>	45	83,33 %
<i>Tétracycline</i>	45	66,67 %
<i>Doxycycline</i>	45	100 %
<i>Spiramycine</i>	45	50 %

L'antibiotique le plus efficace contre les bactéries à Gram positif dans cette étude est la **doxycycline**, avec un taux de sensibilité de **100 %** des isolats testés. Elle est suivie du **chloramphénicol**, qui présente également une très bonne efficacité avec **83,33 %** de souches sensibles. Les résultats montrent également une sensibilité moyenne favorable à la **tétracycline 66,67 %** et à la **spiramycine 50 %**. En revanche, **l'érythromycine** affiche une faible efficacité, avec seulement **16,67 %** des isolats Gram positifs sensibles, ce qui limite son intérêt thérapeutique pour un potentiel traitement des otites bactériennes du lapin.

### 7.3.1 Genre *Staphylococcus*

Tableau 18 : sépare la sensibilité de *S. aureus* (35 isolats) et *S. epidermidis* (2 isolats) aux antibiotiques testés

<i>Antibiotique testé</i>	<i>Nombre de S. aureus testés</i>	<i>% S. aureus Sensibles</i>	<i>Nombre de S. epidermidis testés</i>	<i>% S. epidermidis Sensibles</i>
<i>Érythromycine</i>	35	25 %	2	0 %
<i>Chloramphénicol</i>	35	75 %	2	100 %
<i>Tétracycline</i>	35	75 %	2	50 %
<i>Doxycycline</i>	35	100 %	2	100 %
<i>Spiramycine</i>	35	50 %	2	50 %

Les données présentées dans le tableau ci-dessus illustrent la sensibilité de 35 isolats de *Staphylococcus aureus* et de 2 isolats de *Staphylococcus epidermidis* à différents antibiotiques. Pour *S. aureus*, on observe une excellente sensibilité globale aux tétracyclines testées doxycycline et tétracycline, qui atteint 87,50 %. Les phénicolé (chloramphénicol) se révèle également très efficace, tandis que l'érythromycine et la spiramycine (macrolides) obtiennent des taux de sensibilité plus modestes.

En comparaison, *S. epidermidis* apparaît nettement moins sensible à l'érythromycine avec 0 % et 50% pour la tétracycline mais reste sensible au chloramphénicol et à la doxycycline à hauteur 100 %.

Globalement, *S. aureus* est l'espèce la plus fréquemment isolée parmi les staphylocoques et présente un profil de sensibilité élevé pour la plupart des molécules testées, soulignant l'importance de la bactériologie pour un choix thérapeutique adapté.

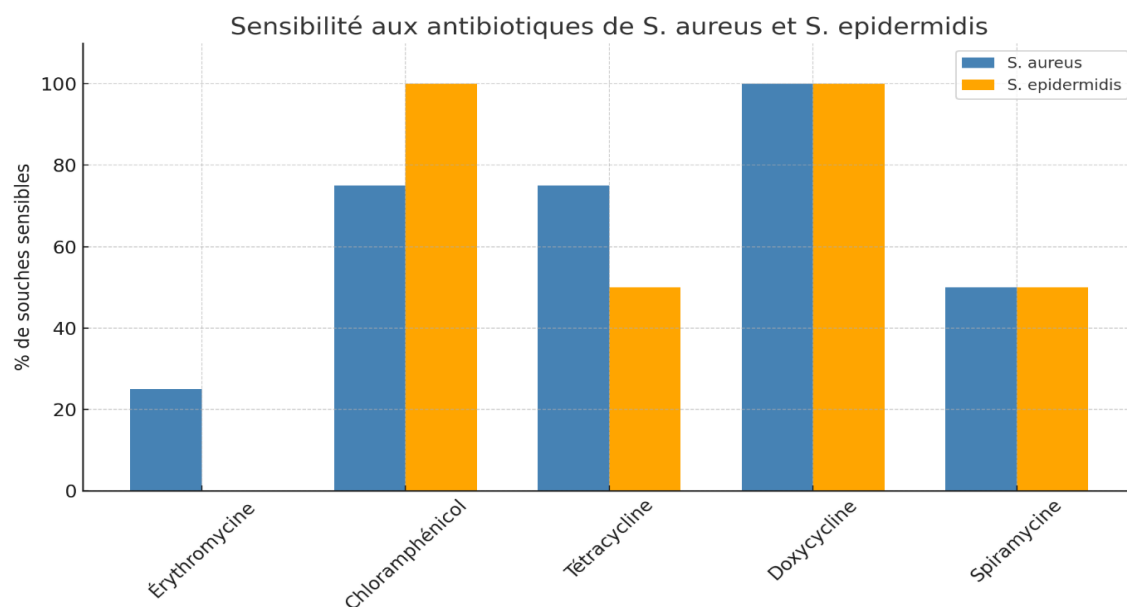


Figure 22 : Histogramme représentant la comparaison de sensibilité de *S. aureus* et *S. epidermidis* à l'érythromycine, la chloramphénicol, tétracycline, doxycycline et spiramycine

### 7.3.2 Genre *Micrococcus* spp.

Tableau 19 : Sensibilité du genre *Micrococcus* spp Aux antibiotiques testés

<i>Antibiotiques</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Erythromycine</i>	8	25 %
<i>Chloramphénicol</i>	8	75 %
<i>Tétracycline</i>	8	75 %
<i>Doxycycline</i>	8	100 %
<i>Spiramycine</i>	8	50 %

Chez *Micrococcus* spp., la doxycycline est à nouveau l'antibiotique le plus efficace avec 100 % de sensibilité, tandis que l'érythromycine n'atteint que 25 %. Le chloramphénicol et la tétracycline présentent une efficacité satisfaisante de 75 %, et la spiramycine avec une efficacité de moyenne de 50%

### 7.4. Bilan General

La **doxycycline** apparaît comme l'antibiotique le plus efficace (88,34 %), suivie de près par le **chloramphénicol** (81,91 %). La **tétracycline** et la **spiramycine** affichent des taux de sensibilité modérés (45 % et 40,24 % respectivement), tandis que l'**érythromycine** se révèle peu performante (10,41 % seulement). Ces données soulignent la nécessité d'un antibiogramme systématique pour confirmer le choix thérapeutique en cas de suspicion d'une atteinte bactérienne de l'oreille du lapin .

Tableau 20 : Sensibilité de la flore totale aux antibiotiques testés

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de bactéries testées</i>	<i>Proportion de bactéries sensibles</i>
<i>Erythromycine</i>	72	10,41%
<i>Chloramphénicol</i>	72	81,91 %
<i>Tétracycline</i>	72	45%
<i>Doxycycline</i>	72	88,34%
<i>Spiramycine</i>	72	40,24%

## Discussion

Cette étude a pour objectif d'évaluer la résistance aux antibiotiques des bactéries identifiées dans mon précédent projet de fin d'études, qui portait sur les bactéries de l'oreille externe du lapin et leur rôle dans les otites. En fournissant des données actualisées sur l'antibiorésistance des bactéries impliquées dans les otites externes, notre travail vise à orienter les stratégies vétérinaires, encourager une prescription raisonnée des antibiotiques, et contribuer à la maîtrise de l'antibiorésistance, pour une meilleure prise en charge clinique des infections auriculaires chez le lapin. Ainsi, parmi les 72 isolats bactériens que nous avons sélectionnés, la sensibilité aux antibiotiques s'est avérée extrêmement variable. D'un point de vue général, la doxycycline (88,34 %) et le chloramphénicol (81,91 %) ont démontré la meilleure activité *in vitro*. Alors que les phénicolés et les tétracyclines sont habituellement favorisés chez les lagomorphes pour leur large spectre d'action, l'érythromycine a, quant à elle, montré une efficacité très limitée (10,41 %). Cette faible performance témoigne d'une résistance élevée, particulièrement marquée chez les bactéries Gram négatif.

Nos observations sur les bactéries Gram négatif révèlent des profils de résistance variés. *Klebsiella* spp. a démontré une sensibilité de 80 % envers la doxycycline et le chloramphénicol, tandis qu'une résistance significative a été notée face à l'érythromycine et la tétracycline. Pour *Pseudomonas* spp., la doxycycline s'est avérée pleinement efficace (100 %), mais une résistance aux macrolides et à la tétracycline a été constatée. Ce dernier point correspond bien au profil de résistance intrinsèque de *Pseudomonas aeruginosa*, connue pour sa capacité à former des biofilms (Van Prague et al., 2014). Enfin, *Proteus* spp. a montré une sensibilité complète aux chloramphénicol, doxycycline et spiramycine, mais une résistance totale à la tétracycline.

Nous avons identifié 45 isolats staphylococciques (majoritairement *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*) parmi les bactéries Gram positif. La doxycycline s'est avérée universellement efficace (100 % de sensibilité). Le chloramphénicol a montré une bonne efficacité (88,33 % de sensibilité), tandis que la tétracycline présentait une sensibilité plus limitée (66,67 %).

Plus spécifiquement, *S. aureus* était 100 % sensible à la doxycycline, 75 % à la tétracycline et 75 % au chloramphénicol, avec une faible sensibilité à l'érythromycine (seulement 25 %). *S. epidermidis* était entièrement sensible (100 %) à la doxycycline et au chloramphénicol, mais totalement résistant à l'érythromycine.

Nos résultats confirment l'excellente activité de la doxycycline, même légèrement supérieure à celle de la littérature (93 % sur 68 isolats), et une meilleure sensibilité au chloramphénicol par rapport à l'étude de Jamon et al. (2023) (88,33 % contre 77 % sur 53 isolats). Cependant, la divergence la plus frappante concerne la tétracycline : notre taux de 66,67 % est nettement inférieur aux 94 % précédemment rapportés (sur 63 isolats). Cette disparité pourrait être le reflet de pratiques d'utilisation non régulées de la tétracycline dans les élevages de lapins de notre région, contribuant potentiellement à l'apparition de souches résistantes locales.

Nous avons également isolé huit souches de *Micrococcus*. Bien que ces bactéries ne soient généralement pas impliquées dans les infections auriculaires, nos données complémentaires révèlent une sensibilité de 100 % à la doxycycline, de 75 % à la tétracycline et au chloramphénicol, de 50 % à la spiramycine et de 25 % à l'érythromycine.

Il convient toutefois de rappeler que les résultats de sensibilité obtenus *in vitro* doivent être interprétés avec prudence, car l'efficacité clinique d'un antibiotique repose non seulement sur la sensibilité de la souche isolée, mais également sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la molécule. La diffusion tissulaire, la concentration au site infectieux, la voie d'administration et la tolérance de l'espèce sont autant de facteurs déterminants. Chez le lapin, la configuration anatomique complexe du conduit auditif externe complique souvent l'atteinte directe de la zone infectée par l'antibiotique, ce qui constitue un défi supplémentaire pour garantir une réponse thérapeutique satisfaisante.

Sur la base de ces résultats, nous recommandons aux praticiens vétérinaires d'utiliser en première intention la doxycycline par voie orale, en raison de son excellente efficacité sur la majorité des germes isolés, de sa bonne tolérance chez le lapin et de sa biodisponibilité satisfaisante. Le chloramphénicol constitue également une alternative de choix, pouvant être administré en application locale ou par voie systémique selon la gravité de l'infection. En revanche, l'érythromycine ne devrait pas être utilisées en première intention, compte tenu de son efficacité limitée. Dans les cas ne répondant pas au traitement initial, la réalisation d'un antibiogramme demeure indispensable pour ajuster la prise en charge. Bien que non évaluées dans notre étude, les fluoroquinolones (enrofloxacin, marbofloxacin) pourraient constituer une option de seconde intention, notamment en cas d'atteinte de l'oreille moyenne ou interne, à condition d'obtenir une confirmation microbiologique (Jamon et al., 2023). Par ailleurs, l'administration de tétracyclines peut entraîner des effets indésirables, altérations dentaires chez les jeunes sujets, réactions au site d'injection et troubles intestinaux, justifiant l'utilisation concomitante de probiotiques pour atténuer ces manifestations.

Au-delà de l'approche thérapeutique, notre étude met en lumière la nécessité d'approfondir la connaissance de la flore auriculaire normale et pathogène du lapin. Le recours à des techniques de biologie moléculaire (PCR, séquençage du gène 16S rRNA) permettrait d'optimiser la prévention des infections et de mieux comprendre les interactions entre les otites et les pathologies systémiques, notamment respiratoires.

Sur le plan national, le contexte algérien, caractérisé par une diversité climatique et écologique, offre un potentiel de développement de l'élevage cunicole, notamment dans les zones semi-arides et méditerranéennes. Une expansion durable de cette filière ne saurait toutefois s'envisager sans un encadrement sanitaire rigoureux, un suivi régulier des résistances et des pratiques vétérinaires raisonnées. Il devient donc urgent d'élaborer des réglementations strictes encadrant l'usage des antibiotiques en élevage, tant pour les praticiens que pour les éleveurs. Sans une telle régulation, l'utilisation abusive ou non encadrée des antibiotiques pourrait favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes, avec des retentissements potentiels sur la santé humaine, en contribuant indirectement à l'antibiorésistance chez l'homme. Cette dérive pourrait déboucher sur des épidémies bactériennes difficiles, voire impossibles, à traiter avec les molécules actuellement disponibles.

Dans cette perspective, une utilisation modérée, raisonnée et intelligente des antibiotiques, conforme aux principes du concept « One Health », est impérative, car elle reconnaît l'interdépendance entre la santé humaine, animale et environnementale. Enfin, l'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques, telles que l'usage d'huiles essentielles à visée antimicrobienne ou la phagothérapie à l'aide de bactériophages spécifiques ciblant les agents pathogènes, pourrait offrir des alternatives viables et durables pour préserver l'efficacité des antibiotiques pour les générations futures.





## CONCLUSION

Les otites externes sont une affection courante chez les lapins de compagnie. Si elles ne sont pas traitées correctement, elles peuvent entraîner de graves complications. Dans la continuité de nos recherches précédentes sur l'identification des bactéries présentes naturellement dans l'oreille et leur rôle possible dans ces infections, cette étude a porté sur 72 souches bactériennes. Ces souches proviennent d'échantillons recueillis chez 90 lapins (qu'ils soient sains ou porteurs d'une infection débutante) examinés dans la région d'Alger lors de notre investigation antérieure. L'objectif est de caractériser ces souches et d'évaluer leur sensibilité à cinq antibiotiques fréquemment utilisés en médecine vétérinaire : la doxycycline, le chloramphénicol, la spiramycine, la tétracycline et l'érythromycine.

L'analyse des antibiogrammes a révélé un niveau de résistance préoccupant à la spiramycine et à l'érythromycine, réduisant leur intérêt thérapeutique pour ce type d'infection. En revanche, la doxycycline et le chloramphénicol se sont distingués par un bon profil de sensibilité, ce qui en fait des options envisageables dans la prise en charge des otites externes à composante bactérienne chez cette espèce. La tétracycline a montré une efficacité intermédiaire.

Ces résultats soulignent l'importance d'un recours systématique à l'antibiogramme avant toute prescription antibiotique, notamment face à la progression mondiale du phénomène d'antibiorésistance. Dans le contexte algérien, où les données épidémiologiques sur les NAC sont encore limitées, cette étude apporte des éléments utiles pour orienter les traitements et promouvoir un usage raisonné des antibiotiques.

Enfin, cette recherche rappelle que la lutte contre l'antibiorésistance nécessite une approche intégrée, tenant compte des réalités cliniques locales et s'inscrivant dans une logique globale de santé publique. Une meilleure surveillance des résistances chez les animaux de compagnie, une formation adaptée des praticiens vétérinaires et une sensibilisation des propriétaires et des éleveurs sont autant de leviers pour préserver l'efficacité des molécules disponibles et limiter la dissémination des résistances, dans une perspective One Health.

## BIBLIOGRAPHIE

- Andrews, J. M. (2001). "Determination of minimum inhibitory concentrations." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48(S1), 5-16.
- Boyce, J. D., Adler, B. (2019). "Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur." *Veterinary Microbiology*, 364(2), fnx052.
- Boyce, J. D., Harper, M., Wilkie, I. W., Adler, B. (2010). "Pasteurella multocida capsule: composition, function and genetics." *Journal of Biotechnology*, 40(1), 1-10.
- Breidenstein, E. B., de la Fuente-Núñez, C., Hancock, R. E. (2011). "Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance." *Trends in Microbiology*, 19(8), 419-426.
- De Jong, M. F., Krol, A. J. & Van Der Meer, J. W. (2021). "Epidemiology and control of Pasteurella multocida infections in rabbit breeding". *Journal of Veterinary Medicine*, 46(6), 267-274.
- Folkesson, A., Haagenen, J. A., Zampaloni, C., Sternberg, C., Molin, S. (2012). "Biofilm induced tolerance towards antimicrobial peptides." *PLoS One*, 7(4), e34397.
- Ghibaud, G., Peano, A. (2010). "Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from rabbits and rodents." *Veterinary Microbiology*, 144(1-2), 170-176.
- Ghibaud, G., Peano, A. (2010). "Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from rabbits and rodents." *Veterinary Microbiology*, 144(1-2), 170-176.
- Ghibaud, G., Peano, A. (2010). "Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from rabbits and rodents." *Veterinary Microbiology*, 144(1-2), 170-176.
- Hall, C. W., & Mah, T. F. (2017). "Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria." *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276-301.
- Harper, M. & Boyce, J. D. (2017). "Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur". *FEMS Microbiology Letters*, 364(2), fnx052.
- Harper, M. & Boyce, J. D. (2017). "Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur". *\*FEMS Microbiology Letters\**, 364(2), fnx052.
- Harper, M., Boyce, J. D., Adler, B. (2017). "Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur." *FEMS Microbiology Letters*, 364(2), fnx052.
- Hauser, A. R. (2011). "The type III secretion system of Pseudomonas aeruginosa: infection by injection." *Nature Reviews Microbiology*, 9(10), 774-785.
- Hawkins, M. G., Bishop, C. R. (2012). "Gentamicin pharmacokinetics in rabbits for the treatment of bacterial infections." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(9), 1174-1180.
- Hawkins, M. G., Bishop, C. R. (2012). "Gentamicin pharmacokinetics in rabbits for the treatment of bacterial infections." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(9), 1174-1180.
- Jacoby, G. A. (2009). "AmpC  $\beta$ -lactamases." *Clinical Microbiology Reviews*, 22(1), 161-182.
- Jorgensen, J. H., & Ferraro, M. J. (2009). "Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices." *Clinical Infectious Diseases*, 49(11), 1749-1755.
- Klein, E. Y., Mojica, N., Jiang, W., Cosgrove, S. E., Septimus, E., Morgan, D. J., Laxminarayan, R. (2017). "Trends in methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospitalizations in the United States, 2010–2014." *Clinical Infectious Diseases*, 65(11), 1921-1923.

- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., Harbarth, S. (2018). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18033.
- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., Harbarth, S. (2018). "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*." *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18033.
- Livermore, D. M. (2012). "Fourteen years in resistance." *International Journal of Antimicrobial Agents*, 39(4), 283-294.
- Lowy, F. D. (2018). "Staphylococcus aureus infections". *New England Journal of Medicine*, 339(8), 520-532.
- Mayer, J. (2013). "Use of amoxicillin/clavulanic acid for bacterial infections in rabbits." *Journal of Exotic Pet Medicine*, 22(3), 278-283.
- Mayer, J. (2013). "Use of amoxicillin/clavulanic acid for bacterial infections in rabbits." *Journal of Exotic Pet Medicine*, 22(3), 278-283.
- Mayer, J. (2013). "Use of amoxicillin/clavulanic acid for bacterial infections in rabbits." *Journal of Exotic Pet Medicine*, 22(3), 278-283.
- Mor, T., Steinberg, D., Soback, S. (2016). "Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in rabbits." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(3), 285-292.
- Mor, T., Steinberg, D., Soback, S. (2016). "Pharmacokinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in rabbits." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(3), 285-292.
- Moradali, M. F., Ghods, S., Rehm, B. H. (2017). "Pseudomonas aeruginosa lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 39.
- Morales, J., Shepherd, A. & Gray, M. (2019). "Management of Otitis Externa in Exotic Companion Mammals". *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 22(1), 153-165.
- Morales, J., Shepherd, A. & Gray, M. (2019). "Management of Otitis Externa in Exotic Companion Mammals". \**Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*\*, 22(1), 153-165.
- Mulcahy, H., Charron-Mazenod, L., & Lewenza, S. (2014). "Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms." *PLoS Pathogens*, 4(11), e1000213.
- Oliver, A., Mulet, X., López-Causapé, C., & Juan, C. (2015). "The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones." *Drug Resistance Updates*, 21-22, 41-59.
- Otto, M. (2018). "Staphylococcal biofilms." *Microbiology Spectrum*, 6(4).
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., & Cheng, Z. (2019). "Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies." *Biotechnology Advances*, 37(1), 177-192.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., & Cheng, Z. (2019). "Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies." *Biotechnology Advances*, 37(1), 177-192.
- Pang, Z., Raudonis, R., Glick, B. R., Lin, T. J., Cheng, Z. (2019). "Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies." *Biotechnology Advances*, 37(1), 177-192.

- Papich, M. G. (2016). "Enrofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits for the treatment of bacterial infections." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(2), 182-190.
- Papich, M. G. (2016). "Enrofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits for the treatment of bacterial infections." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(2), 182-190.
- Papich, M. G. (2016). "Enrofloxacin pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits for the treatment of bacterial infections." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(2), 182-190.
- Patel, J. B., Cockerill, F. R., Bradford, P. A. (2015). "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing." *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*, 35th Edition.
- Periasamy, S., Joo, H. S., Duong, A. C., Bach, T. H., Tan, V. Y., Chatterjee, S. S., Otto, M. (2012). "How Staphylococcus aureus biofilms develop their characteristic structure." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(4), 1281-1286.
- Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). "Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases." *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), 440-458.
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). "Aminoglycoside modifying enzymes." *Drug Resistance Updates*, 13(6), 151-171.
- Roberts, M. C. (2008). "Update on acquired tetracycline resistance genes." *FEMS Microbiology Letters*, 282(2), 147-159.
- Roberts, R. E., Mifflin, J. K. (2008). "Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin in rabbits and its efficacy in treating experimental infection." *Journal of Veterinary Pharmacology*"
- Roberts, R. E., Mifflin, J. K. (2008). "Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin in rabbits and its efficacy in treating experimental infection." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(2), 173-179.
- Roberts, R. E., Mifflin, J. K. (2008). "Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin in rabbits and its efficacy in treating experimental infection." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(2), 173-179.
- Scheer, M. (2018). "Pharmacokinetics of marbofloxacin in rabbits after single and repeated oral administration." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(1), 85-91.
- Scheer, M. (2018). "Pharmacokinetics of marbofloxacin in rabbits after single and repeated oral administration." *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(1), 85-91.
- Schilcher, K., & Horswill, A. R. (2020). "Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies." *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 84(3), e00026-19.
- Schilcher, K., Horswill, A. R. (2020). "Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies." *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 84(1), e00026-19.
- Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., Fowler, V. G. (2015). "Staphylococcus aureus."
- Varga, M. (2014). "Textbook of Rabbit Medicine." Butterworth-Heinemann.
- Varga, M. (2014). "Textbook of Rabbit Medicine." Butterworth-Heinemann.
- Vasconcelos, R. O., Montenegro, L. M. (2016). "Clinical efficacy of ciprofloxacin in the treatment of severe bacterial infections in rabbits." *Journal of Veterinary Medicine*, 61(1), 38-44.

- Vasconcelos, R. O., Montenegro, L. M. (2016). "Clinical efficacy of gentamicin in the treatment of severe bacterial infections in rabbits." *Journal of Veterinary Medicine*, 61(1), 38-44.
- Wilson, B. A., Salyers, A. A., Whitt, D. D. & Winkler, M. E. (2020). *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*. ASM Press.
- Zeng, X., Lin, J., & Jove, T. (2018). "The role of PBPs in resistance mechanisms of *Pasteurella multocida*." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(12), 3265-3272.

## RESUME

### *Profil de résistance aux antibiotiques des bactéries commensales impliquées dans l'otite externe du lapin*

Le présent travail s'inscrit dans la continuité d'une étude précédente menée dans le cadre de notre mémoire de fin d'études vétérinaires, laquelle portait sur l'identification épidémiologique des bactéries commensales de l'oreille externe chez le lapin dans la région algéroise. L'objectif de cette recherche est d'évaluer le profil de sensibilité aux antibiotiques des principales souches bactériennes commensales précédemment isolées des conduits auriculaires, et dont l'implication dans l'otite externe chez le lapin de compagnie (NAC) est potentielle, à partir des résultats d'antibiogrammes. L'étude met en évidence la prévalence de certains genres tels que *Staphylococcus*, *Pseudomonas* et *Proteus* parmi ces isolats commensaux, et révèle des profils de résistance variables, notamment vis-à-vis de la doxycycline, du chloramphénicol et de la spiramycine. Ces résultats soulignent l'importance d'un choix raisonné des antibiotiques, spécifiquement adapté au contexte local de l'antibiorésistance de la flore commensale, et contribuent ainsi à une meilleure prise en charge thérapeutique des otites chez cette espèce. **Mots-clés :** lapin de compagnie, otite externe, antibiogramme, antibiorésistance, bactéries commensales, flore auriculaire, NAC

### *Antibiotic Resistance Profile of Commensal Bacteria Involved in External Otitis in Rabbits*

This work follows a previous veterinary study conducted as part of our veterinary final year project, which focused on the epidemiological identification of commensal bacteria in the external ear of rabbits in the Algiers region. The aim of this research is to assess the antibiotic sensitivity profile of the main commensal bacterial strains previously isolated from ear canals, and whose potential involvement in external otitis in pet rabbits (NAC) is suspected, based on antibiogram results. The study highlights the prevalence of certain genera such as *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, and *Proteus* among these commensal isolates, and demonstrates variable resistance profiles, particularly concerning doxycycline, chloramphenicol, and spiramycin. These findings emphasize the importance of rational antibiotic selection, specifically adapted to the local context of commensal flora's antibiotic resistance, and thus contribute to improved therapeutic management of otitis in this species.

**Keywords:** pet rabbit, external otitis, antibiogram, antibiotic resistance, commensal bacteria, ear flora, NAC

### *ملف مقاومة المضادات الحيوية للبكتيريا التعايشية المتورطة في التهاب الأذن الخارجية لدى الأرانب*

يأتي هذا العمل استكمالاً لدراسة سابقة أجريت في إطار مشروع تخرجنا في الطب البيطري، والتي تناولت التحديد الوبائي يهدف هذا البحث إلى تقييم ملف حساسية البكتيريا التعايشية في الأذن الخارجية للأرانب في منطقة الجزائر العاصمة السلالات البكتيرية التعايشية الرئيسية، التي عُزلت سابقاً من قنوات الأذن، ويُحتمل تورطها في التهاب الأذن الخارجية لدى (، وذلك استناداً إلى نتائج اختبارات الحساسية) المضادات الحيوية (NAC - الأرانب المنزلية) الحيوانات الأليفة الجديدة بين هذه العزلات *Staphylococcus* و *Pseudomonas* و *Proteus* توضح الدراسة انتشار أجناس معينة مثل التعايشية، وتُظهر أنماط مقاومة متباينة، خاصة تجاه الدوكسيسيكليين، والكلورامفينيكول، والسبيراميسين. وتؤكد هذه النتائج على أهمية الاختيار الرشيد للمضادات الحيوية، والمكيف خصيصاً للسباق المحلي لمقاومة الفلورا التعايشية للمضادات الحيوية، مما يساهم في تحسين العلاج لدى هذه الفصيلة الحيوانية.

الأرنب الأليف، التهاب الأذن الخارجية، اختبار الحساسية، مقاومة المضادات الحيوية، بكتيريا: الكلمات المفتاحية  
تعايشية، فلورا الأذن، الحيوانات الأليفة غير التقليدية



